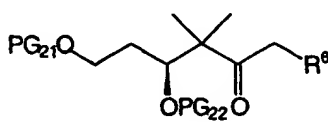
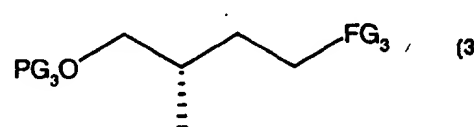
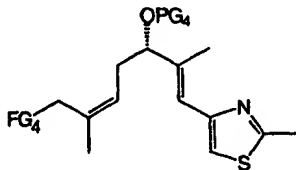


PCT

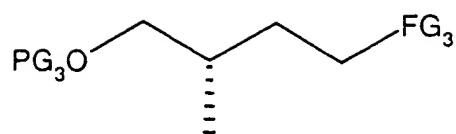
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 493/04, 277/24, C07F 7/18 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/23452
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	27. April 2000 (27.04.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07746</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 48 306.6 14. Oktober 1998 (14.10.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MULZER, Johann [DE/DE]; Friedrichsthaler Weg 20, D-13467 Berlin (DE). MANTOULIDIS, Andreas [DE/AT]; Reithlegasse 15/8, A-1190 Wien (AT). ÖHLER, Elisabeth [AT/AT]; Marzellengasse 12/8, A-3400 Klosterneuburg (AT).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONE B AND DERIVATIVES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THIS METHOD</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPOTHILON B UND DERIVATEN SOWIE ZWISCHENPRODUKTE FÜR DIESES VERFAHREN</p>			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(2)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(3)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(4)</p> </div> </div>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for producing epothilone B and derivatives, and to intermediate products for this method. According to the novel method, the epothilone B or derivatives are produced in high yields from the C1-C6, C7-C10 and C11-C20-fragments 2, 3 and 4 that can be obtained economically and diastereomerically purely (the variable radicals having the meanings given in the description).</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon B und Derivaten sowie Zwischenprodukte für dieses Verfahren. Bei dem neuen Verfahren wird Epothilon B bzw. die Derivate aus den preiswert und diastereomerenrein erhältlichen C1-C6, C7-C10- und C11-C20-Bruchstücken (2, 3 und 4) (die variablen Reste haben die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen) in hoher Ausbeute aufgebaut.</p>			

-4-



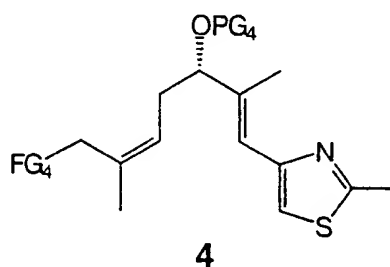
(3)

worin

PG₃ eine Hydroxyschutzgruppe und

5 FG₃ eine Phenylsulfonylgruppe
bedeuten.

4 steht für ein C11-C20-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen For-
10 mel:



4

worin

FG₄ ein Iodatome oder eine andere Fluchtgruppe und

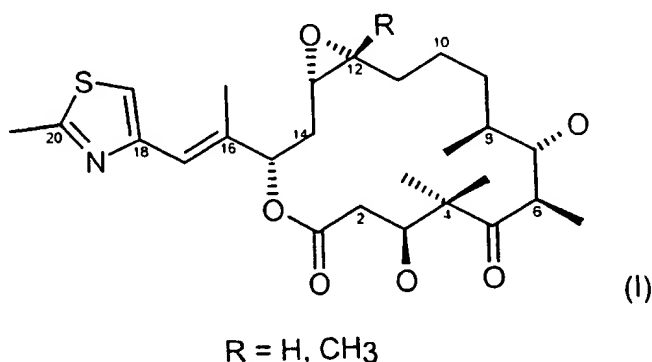
PG₄ eine Hydroxyschutzgruppe

15 bedeuten.

Verfahren zur Herstellung von Epothilon B und Derivaten sowie Zwischenprodukten für dieses Verfahren

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon B und Derivaten sowie Zwischenprodukten für dieses Verfahren.

Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A ($R = H$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$) (Verbindung I, DE 195 42 986 A1, DE 41 38 042 C2)



fungizid und cytotoxisch wirken. Nach Hinweisen für eine in vitro Aktivität gegen Brust- und Darmtumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Die Arbeitsgruppen gehen von unterschiedlichen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren.

In jedem Fall werden für eine erfolgreiche Epothilon-Synthese diastereomerenreine Bruchstücke als Ausgangs- und Zwischenprodukte benötigt. Diastereomerenreinheit ist oft entscheidend für die Wirkung und Sicherheit eines Arzneimittels und somit Voraussetzung für dessen Herstellung.

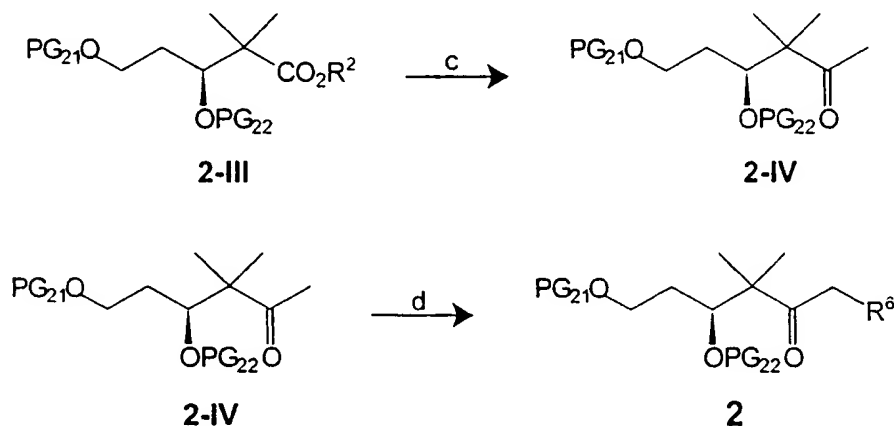
Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

droxyfunktion nach, dem Fachmann bekannten Methoden, zur Darstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (2-III) geschützt.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG₂₁, PG₂₂, PG₃ und PG₄ kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

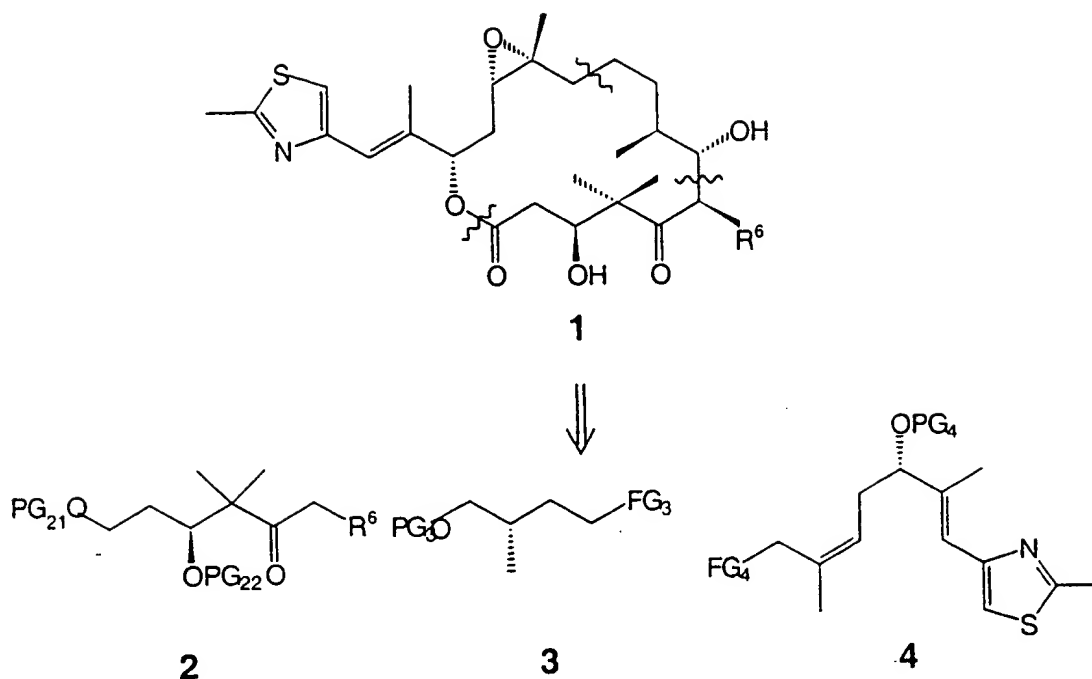
Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Bevorzugt sind hierbei solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Triisopropyl-, Triethyl-silyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest, und von diesen insbesondere der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

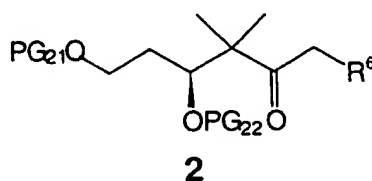


Schritt c und d:

Verbindung (2-III) wird durch Umsetzung mit Trimethylsilylmethylolithium ins Methylketon (2-IV) verwandelt und wird anschließend nach, dem Fachmann bekannten Methoden, mit einem Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Methylaryl- oder Methylheteroarylhalogenid der Formel (2-X), R⁶-Hal, worin R⁶



2 bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel:



5

worin

PG₂₁ und PG₂₂ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe

und

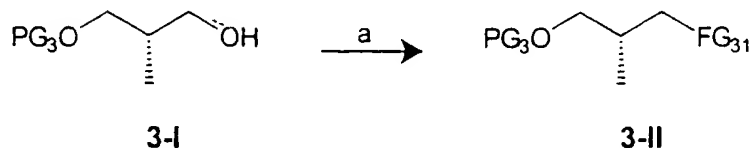
R⁶ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoff-

10 atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe bedeuten.

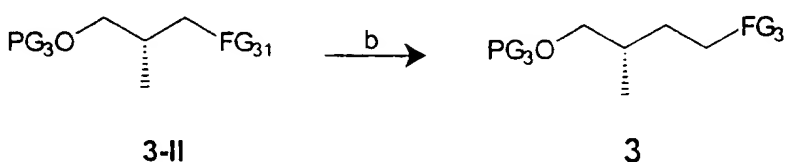
3 steht für ein C7-C10-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel:

-8-

Das Teilfragment **3** kann aus dem wohlfeil erhältlichen Hydroxyisobuttersäure-methylester in hoher optischer Reinheit hergestellt werden.



5



Schritt a und b:

Verbindung (3-I) ist in bekannter Weise durch Monoschutz und Reduktion aus dem kommerziell erhältlichen Hydroxyisobuttersäure-methylester zugänglich.

- 10 Die Verbindung (3-I) wird mit Tosylchlorid zur Verbindung (3-II) umgesetzt (dadurch Überführung der Hydroxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe; anstelle des Tosylrestes sind auch andere, gängige Abgangsgruppen, wie Mesylat, Triflat etc. möglich); anschließende Addition eines Methylsulfonanions (im Rahmen der Beispiele vorliegender Erfindung ist dies Phenylsulfonylmethyl-Anion)
- 15 liefert eine Verbindung der allgemeinen Formel 3.

Darstellung von 4:

- 20 Die Substituenten haben –soweit nicht anders angegeben– die bereits vorstehend bei den einzelnen Fragmenten angegebenen Bedeutungen

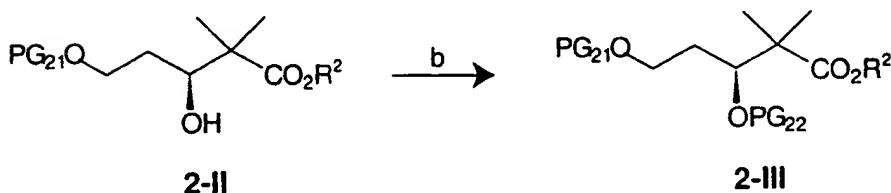
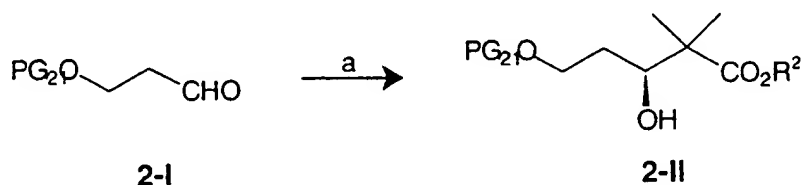
Die Teilfragmente der Formel 4 können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit sehr hoher optischer Reinheit hergestellt werden.

25

Synthese:

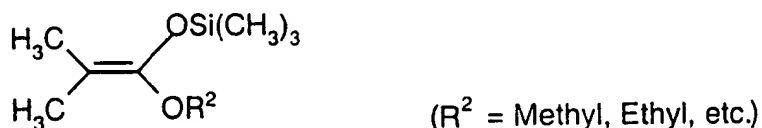
Darstellung von 2:

- 5 Das Teilfragment 2 wird gemäß vorliegender Erfindung mittels der nachfolgenden Syntheseroute enantioselektiv aus sehr preiswerten Ausgangsverbindungen in effizienter Weise mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten. Die Substituenten haben –soweit nicht anders angegeben– die bereits vorstehend bei den einzelnen Fragmenten angegebenen Bedeutungen



Schritt a und b:

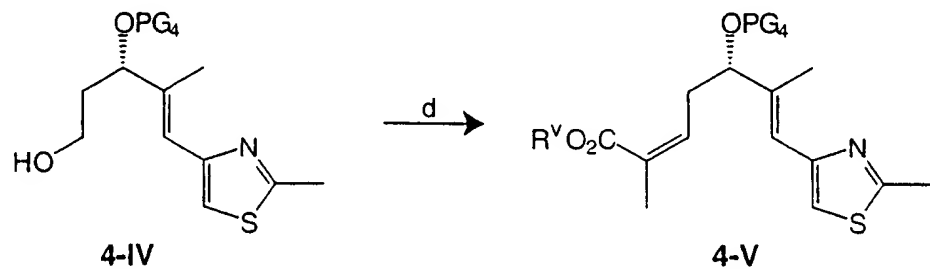
- Das geschützte 3-Hydroxypropanal (2-I), welches analog zur Literatur (Kiyooka et al., J. Org. Chem., 1991, 56, 2276-2278) aus 1,3-Propandiol durch Mo-
- 15 noschutz und Oxidation hergestellt wurde, wird unter chiraler Katalyse mit einem Silylketenacetal der allgemeinen Formel



- unter Vermittlung durch N-Tosylvalin/Diboran zu (2-II), mit hohem enantiomeren
- 20 Überschuss, umgesetzt. In der Verbindung (2-II) wird anschließend die 3-Hy-

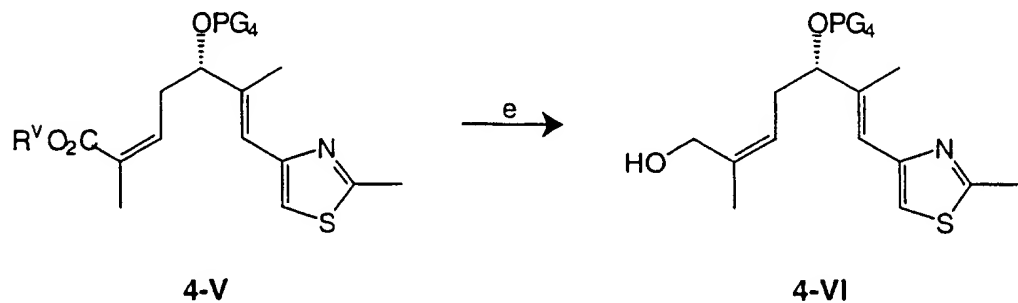
Schritt c:

Verbindung (4-III) reagiert hoch (*E*)-stereoselektiv, aus der im Gleichgewicht vorliegenden offenen Form, mit dem (2-Methyl-thiazol-4-yl-methyl)-tributyl-phosphoniumylid, das durch Deprotonierung des entsprechenden Chlorids- oder Bromids erhalten wurde, zur Verbindung (4-IV).



10 Schritt d:

Nach selektiver Oxidation der Verbindung (4-IV) zum Aldehyd wird dieser nach einer, dem Fachmann bekannten Methode, über eine Still-Genari-Wittig Reaktion (*Z*)-stereospezifisch in die Verbindung (4-V) umgewandelt.



eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe und Hal ein Halogenatom (Chlor, Brom oder Iod) bedeuten, zu der Verbindung der allgemeinen Formel 2 umgesetzt werden.

Alternativ kann Verbindung (2-III) auch nach, dem Fachmann bekannten Methoden, zum Alkohol reduziert, selektiv zum Aldehyd oxidiert und anschließend mit einem Metallorganyl $\text{Me-CH}_2\text{-R}^6$ (Me steht für ein Lithiumatom oder für einen Rest MgHal , $\text{Hal} = \text{Cl, Br}$; R^6 hat die oben angegebene Bedeutung) umgesetzt werden. Abschließende Oxidation liefert dann ebenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel 2.

Als $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -Alkylgruppe für R^6 kommen beispielsweise eine Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexylgruppe in Frage.

Für eine Cycloalkylalkylgruppe R^6 mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist beispielsweise die Cyclopropylmethyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl- oder Cyclohexylmethylgruppe zu nennen.

Der Heteroarylrest, entweder als R^6 oder in der Methylheteroarylgruppe R^6 , kann zum Beispiel ein Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Pyrazolyl-, Pyrimidinyl-, Oxazolyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Chinolyl-, Thiazolylrest sein.

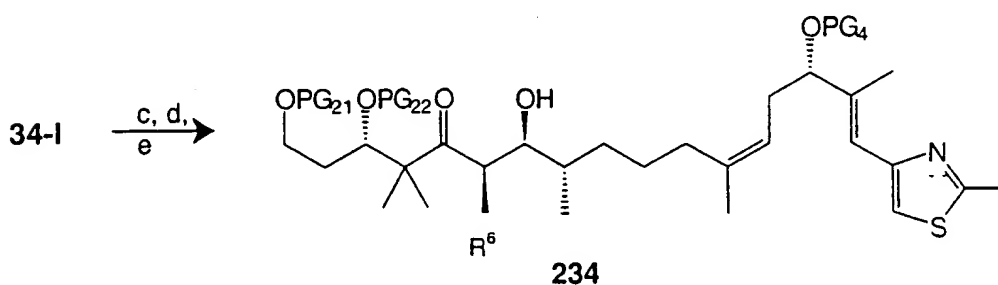
Die vorstehend für R^6 möglichen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyloxy}$ -Gruppen. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein

Darstellung von 3:

Die Substituenten haben –soweit nicht anders angegeben– die bereits vorstehend bei den einzelnen Fragmenten angegebenen Bedeutungen

Schritte a und b:

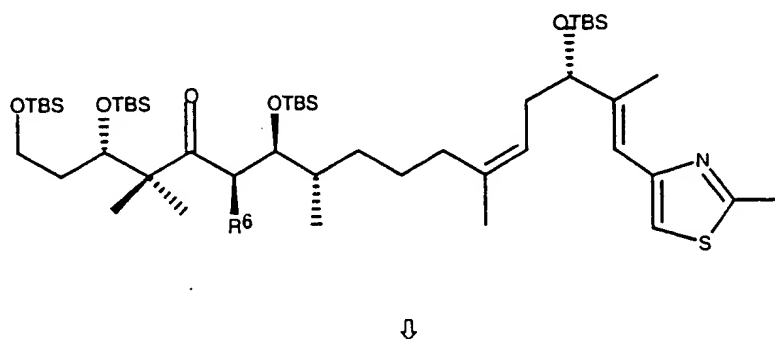
Nach Deprotonierung der Verbindung 3 wird an Verbindung 4 anionisch gekuppelt. Anschließende reduktive Desulfonierung nach, dem Fachmann bekannten
 5 Methoden, liefert das C7-C20-Kupplungsfragment (34-I).



Schritte c, d und e:

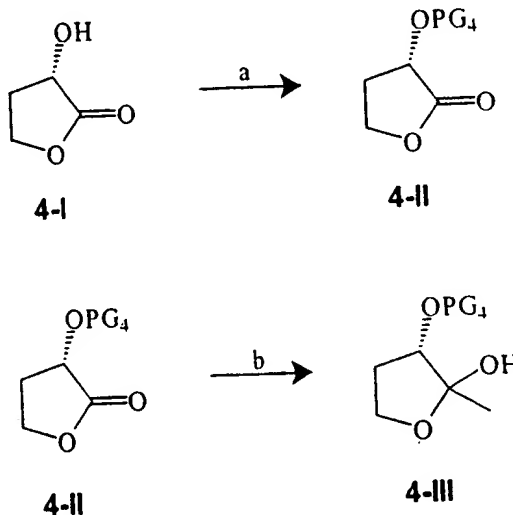
Nach Schutz der 7-Hydroxygruppe und Entschützen der primären Hydroxylfunktion (Abspaltung von PG₃) in Verbindung 34-I und selektiver Oxidation zum
 10 Aldehyd wird mit der Verbindung 2 in Form einer Aldolreaktion das C1-C20-Kupplungsfragment (234) dargestellt.

Das Epothilon B 1 bzw. ein Derivat hiervon wird abschließend aus Verbindung (234) analog zur bestehenden Literatur (K.C. Nicolaou et al., Nature, Vol. 387,
 15 1997, S. 268 – 272 und J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, S. 7960 – 7973) in 8 weiteren synthetischen Stufen dargestellt.



Die Synthese wird im folgenden am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure beschrieben.
Ausgehend von

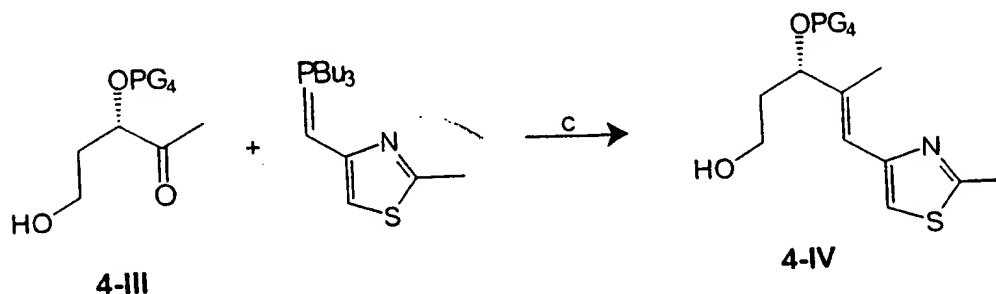
- D-(+)-Äpfelsäure erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen,
bzw ausgehend von racemischer Äpfelsäure die entsprechenden racemischen
5 Verbindungen.

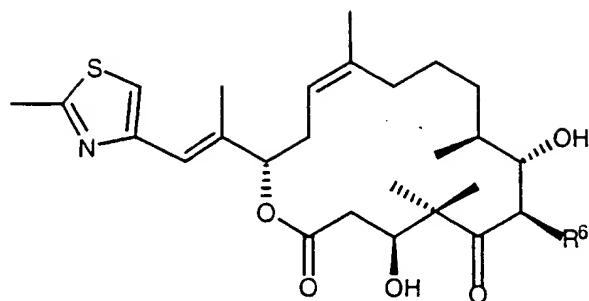


- 10 Schritte a und b:

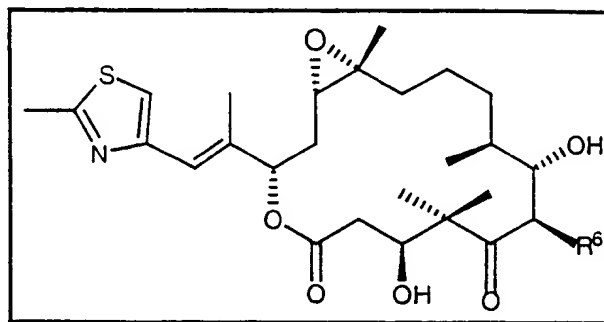
Die Verbindung (4-I) ist kommerziell oder nach bekannten Verfahren aus der gängigen Literatur (Green et al., Tetrahedron, 1995, 51, 2865-2874) erhältlich.

- Die Verbindung (4-I) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppen kommen die bereits vorstehend unter „Schritt a und
15 b“ näher aufgeführten Schutzgruppen in Frage. Im zweiten Schritt wird Verbindung (4-II) durch Addition von Methyllithium zur Hemiacetalverbindung umgesetzt, welche mit der offenkettigen Form (4-III) im Gleichgewicht steht.





Σ



5

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

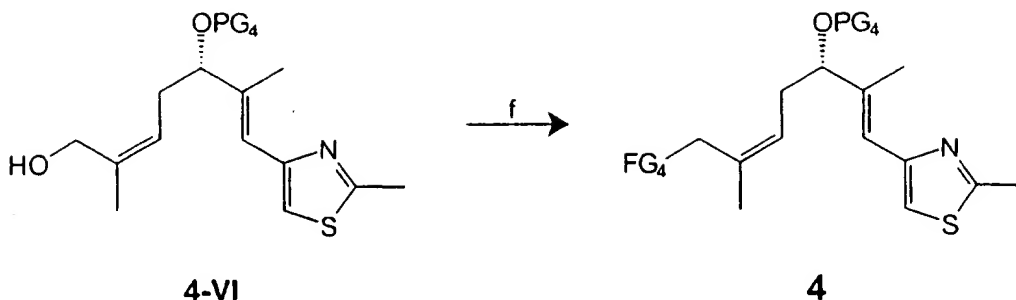
10 Beispiel A – C: Herstellung der Verbindung der Formel 3

Beispiel A:

(3S)-4-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-3-methyl-1-phenylsulfonylbutan

- 15 In 20 mL abs. Pyridin werden bei 0 °C 6.57 g (20 mmol) TBDPS geschütztes (2S)-Methylpropan-1,3-diol mit 6,94 g (40 mmol) Tosylchlorid versetzt und 3.5 h gerührt (Pyr-HCl-Salze fallen aus). Zur Aufarbeitung wird Eis zugegeben und 1 h nachgerührt. Nun wird mit Ether mehrfach extrahiert, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotations-
- 20 verdampfer eingengt.

-11-



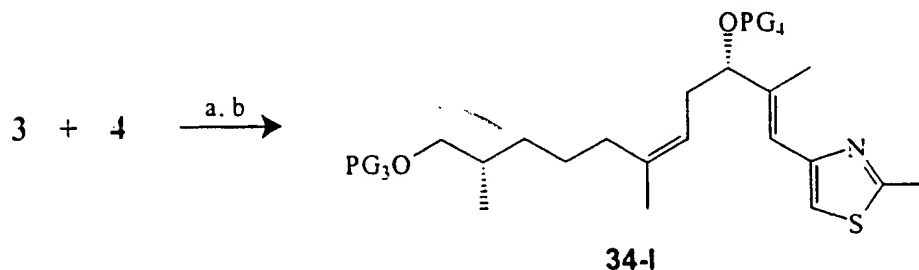
Schritte e und f:

Nach Reduktion der Verbindung (4-V) zum Allylalkohol (4-VI) wird die entstehende Hydroxylgruppe durch Überführung in eine bessere Abgangsgruppe, beispielsweise in das Iodid, für die Verknüpfung funktionalisiert und liefert die Verbindung der allgemeinen Formel 4.

Als weitere Fluchtgruppen seien beispielsweise das Mesylat, Tosylat sowie Triflat genannt.

- Die Herstellung der Verbindungen 4-V und 4-VI kann auch wie in der internationalen Patentanmeldung PCT/ EP 98/ 04462 beschrieben durchgeführt werden. Die einzelnen Fragmente 2, 3 und 4 werden wie in der internationalen Patentanmeldung PCT/ EP 98/ 04462 gezeigt und nachstehend genauer beschrieben zusammengefügt.

- Zunächst ist hierzu die Synthese eines Kupplungsfragmentes 34-I aus den einzelnen Fragmenten 3 und 4 durchzuführen. Dieses C7-C20-Kupplungsfragment 34-I (Epothilon-Zählweise) wird durch anionische, sulfonstabilisierte Kupplung und anschließende reduktive Desulfonierung hergestellt.



MS (EI): m/e =

468 [M+1]; 467 [M]; 460, -425; 414; 383; 382; 326; 267; 252; 213; 182;
 5 136; 57.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.8; (c = 2.01; \text{CHCl}_3)$

C₂₇H₃₄O₃SSi:

10 (M = 466.71 g·mol⁻¹)

EA: ber.: C: 69.5 % H: 7.3 %

gef.: C: 69.37 % H: 7.50 %

Beispiel B:

(3S)-4-Hydroxy-3-methyl-1-phenylsulfonylbutan

15 In 140 mL abs. THF werden 7.5 g (16.07 mmol) des nach Beispiel A hergestellten Sulfons mit 22 mL (24.105 mmol) einer 1.1 M TBAF-Lsg. versetzt und 10 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenscht, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum
 20 am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Nach Chromatographie über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 3.21 g (87.5%) der Titelverbindung, als farbloses, zähes Öl, erhalten.

R_F-Wert (Hex/EE = 1:1) ≈ 0.12

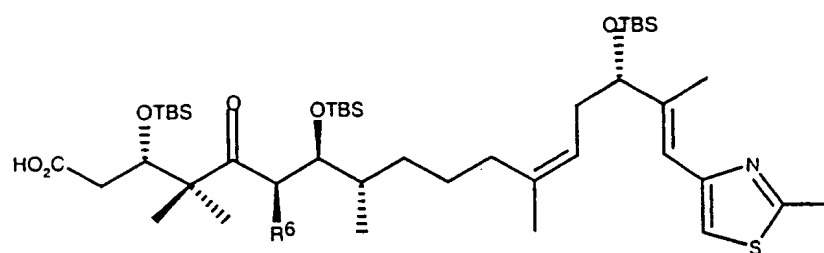
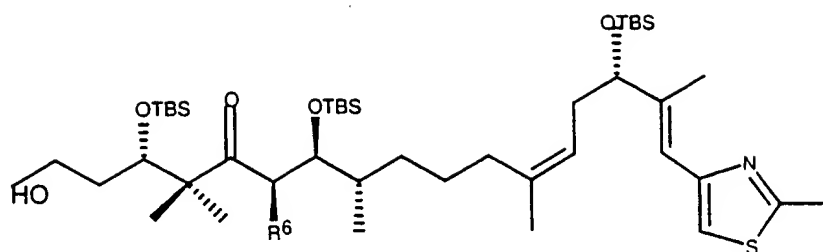
F III (schwach blau);

25

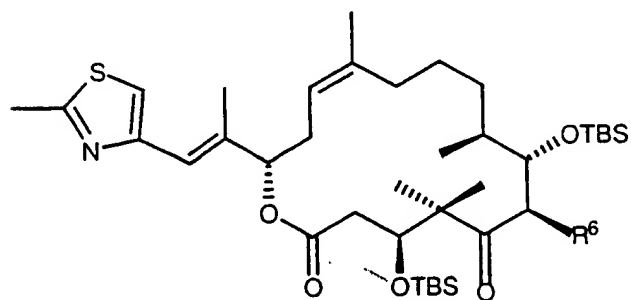
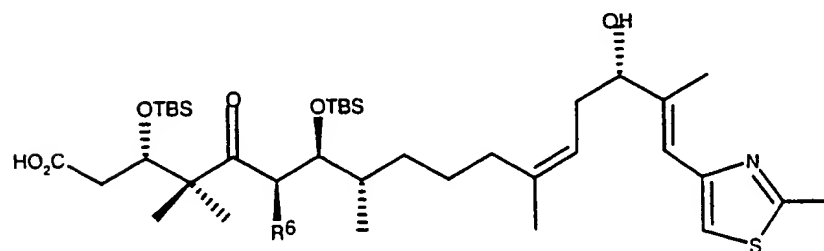
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-CH₃); 1.52 (t, J_{4-OH,4-H} = 4.9 Hz, 1H, 4-OH); 1.60
 (mc, 1H, 2a-H); 1.71 (mc, 1H, 3-H); 1.85 (ddt, ²J = 12.8 Hz, J_{2b-H,3-H} = 9.4
 30 Hz, J_{2b-H,1-H} = 5.9 Hz, 1H, 2b-H); 3.15 (mc, 2H, 1-H); 3.40 (ddt, 2H, 4-H);
 7.55 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.64 (mc, 1H, CH_{arom}); 7.89 (mc, 2H, CH_{arom}).

-13-



5



10



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-0.03 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); -0.81 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3- CH_3); 1.55 (m, 1H, 2a-H); 1.65 (mc, 1H, 3-H); 1.79 (m, 1H, 2b-H); 3.14 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 2H, 1-H); 3.31 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $J_{4a-H,3-H} = 6.5$ Hz, 1H, 4a-H); 3.42 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $J_{4b-H,3-H} = 5.0$ Hz, 1H, 4b-H); 7.55 (m, 2H, $p\text{-CH}_{\text{arom}}$); 7.64 (m, 1H, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$); 7.90 (m, 2H, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 16.3 (3- CH_3); 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 26.4 (C-2); 34.6 (C-3); 54.6 (C-1); 67.5 (C-4); 128.1 ($o\text{-CH}_{\text{arom}}$); 129.2 ($m\text{-CH}_{\text{arom}}$); 133.5 ($p\text{-CH}_{\text{arom}}$); 139.1 ($i\text{-CH}_{\text{arom}}$).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2957s; 1586w; 1447s; 1389m; 1306s; 1106vs; 740s; 689s; 562s.

MS (FI, 7kV, 3mA, 40°C): m/e =

343 ([M]); 310; 288; 287; 286; 285; 252; 224; 202; 182; 166; 125; 110; 78; 58; 57.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.7$; ($c = 2.64$; CHCl_3)

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SSi}$:

($M = 342.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

EA: ber.: C: 59.6 % H: 8.8 %

gef.: C: 59.38% H: 8.72 %

Beispiel D – J: Herstellung der Verbindung 4

Beispiel D:

(3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-oxolan-2-on

Das noch nach Pyridin riechende Rohprodukt wird über eine 10:1-Hex/EE-Kieselgelsäule flashchromatographiert. Man erhielt 8.67 g (92.5%) tosyliertes Produkt, welches direkt weiterverarbeitet wurde.

In 180 mL abs. THF werden bei -20°C 4.34 g (27.9 mmol, 1.5 eq) 5 Methylphenylsulfon mit 16.77 mL (26.832 mmol, 1.45 eq) einer 1.6 M-nBuLi-Lsg. versetzt und langsam (30 min) auf RT erwärmen gelassen (zunächst orange, klare Lsg. trüb sich ein). Nun wird das Tosylat, gelöst in etwa 20 mL abs. THF, bei RT zugegeben und ca. 12 h nachgerührt.

Die violette Lsg. wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequentscht und dann NaK- 10 Tartrat-Lsg. zugegeben, bis zwei klare Phasen entstehen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und über eine kurze Kieselgelfritte filtriert, mit Ether nachgewaschen und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt.

15 Nach Chromatographie über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 7.689 g der Titelverbindung, als zähes, farbloses Öl und noch 630 mg tosylierten Produkts, farblos, erhalten. Man erhält somit in 89.1% bzw. unter Beachtung des rückgewonnenen Eduktes in 96.0% Ausbeute die Titelverbindung (über die zwei chemischen Umsetzungen somit 82.4% bzw. 88.8% Ausbeute).

20

R_f -Wert vom tosylierten Produkt (Hex/EE= 3:1) \approx 0.6 F II (blau),

F III (schwach blau),

R_f -Wert der Titelverbindung (Hex/EE= 3:1) \approx 0.39 F II (schwach blau);

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

30

0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3- CH_3); 0.96 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.60 (ddt, $^2J = 12.8$ Hz, $J_{2a-H, 3-H} = 8.9$ Hz, $J_{2a-H, 1-H} = 7.4$ Hz, 1H, 2a-H); 1.70 (mc, 1H, 3-H); 1.86 (dddd, $^2J = 12.8$ Hz, $J_{2b-H, 3-H} = 8.9$ Hz, $J_{2b-H, 1-H} = 7.9$ Hz, $J_{2b-H, 1-H} = 5.9$ Hz, 1H, 2b-H); 3.09 (mc, 2H, 1-H); 3.36 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $J_{4a-H, 3-H} = 6.4$ Hz, 1H, 4a-H); 3.44 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $J_{4b-H, 3-H} = 5.0$ Hz, 1H, 4b-H); 7.37 (m, 6H, CH_{arom}); 7.55 (m, 6H, CH_{arom}); 7.63 (m, 1H, (Ts) p - CH_{arom}); 7.88 (mc, 2H, (Si) p - CH_{arom}).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -30.5$; ($c = 5.82$; CHCl_3)

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}$:

5 (M = $216.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Beispiel E:

(3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-2-methyl-oxolan-2-ol bzw.

10 **(3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-5-hydroxy-pentan-2-on**

In 100 mL abs. THF werden 5.27 g (ex 24.34 mmol (S)-3-Hydroxybutyrolacton) roher Verbindung von Beispiel D bei -78°C tropfenweise mit 18.26 mL (≥ 1.2 eq, 29.216 mmol) einer 1.6M MeLi-Lsg. (in Ether, *Fluka*) versetzt und 90 min nachgerührt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion durch zügige, aber
15 kontrollierte Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet. Man läßt die Reaktionslösung wird auf RT erwärmen. Nun wird mit ges. NaK-Tartrat-Lsg. versetzt, bis sich zwei klare Phasen bilden. Die Lösung wird mit Ether verdünnt, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum einge-
20engt.

Chromatographische Reinigung über eine 10:1-5:1-Hex/EE-Gradientenkieselgelsäule erbrachte 4.958 g (87.7% über die zwei Stufen) der Titelverbindung(en), als farblos, kristalline Verbindung.

Aufgrund des vorliegenden Gleichgewichtes und der Diastereomeren-
25mischung erfolgt keine vollständige Charakterisierung des Produktes.

R_f -Wert (Hex/EE = 5:1) ≈ 0.22

F I (blau);

F III (grün);

30

MS (FI, 7kV, 3mA, 20°C): m/e =

214 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$); 203; 189; 176; 175 ($[\text{M}-\text{tBu}]$); 157; 132.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

16.3 (C-5); 26.1 (C-2); 34.6 (C-3); 54.3 (C-1); 67.4 (C-4); 128.0 + 129.3 (C-7 u. C-8); 133.7 (C-9); 139.1 (C-6).

5

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3510br; 3063m; 2959s; 2934s; 2878s; 2668w; 1585w; 1447s; 1407m; 1302m; 1041m; 986m; 908m; 789s; 739s.

10 **MS** (EI, 70 eV, 100°C): m/e =

227 [M]; 210; 198 (58); 181 (8); 169 (13), 156 (17); 143 (100); 132 (26); 125 (37); 105 (30); 94 (15); 91 (27); 87 (83); 78 (85); 77 (97); 69 (93); 51 (30).

15 **C₂₃H₂₉NO₄S:**

(M= 228.30 g·mol⁻¹)

Beispiel C:

20 **(3S)-4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-3-methyl-1-phenylsulfonyl-**
butan (Verbindung der Formel 3)

In 30 mL abs. DMF werden 5.548 g (24.3 mmol) der nach Beispiel B hergestellten Verbindung mit 3.31 g (2 eq, 48.6 mmol) Imidazol vorgelegt. Nun werden 4.75 g (1.3 eq, 31.59 mmol) TBSCl langsam bei 0°C zugegeben und 3 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT ansteigen darf.

25 Zur Aufarbeitung werden 50 mL ges. NH₄Cl-Lsg. bei 0°C zugefügt und mit Ether verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, über 3 cm Kieselgel filtriert und im Vakuum
30 eingeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 8.216 g (98.7%) der Titelverbindung.

-22-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.86 (t, J_{HH} = 7.0 Hz, 9H, CH₂CH₃); 1.35-1.50 (m, 12H, CH₂); 2.35 (mc, 6H, P-CH₂-R); 2.59 (s, 3H, 2-CH₃); 4.28 (d, $^2J_{HP}$ = 14.6 Hz, 2H, P-CH₂-TAr); 7.65 (d, $^4J_{HP}$ = 3.5 Hz, 1H, 5-H).

5

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

13.2 (-CH₂CH₃); 19.0 (2-CH₃); 19.0 ($^1J_{PC}$ = 46.8 Hz, P-CH₂-R); 22.6 ($^1J_{PC}$ = 47.4 Hz, P-CH₂-TAr); 23.4 (J_{PC} = 5.4 Hz, -CH₂-); 23.8 (J_{PC} = 15.3 Hz, -CH₂-); 119.8 ($^3J_{PC}$ = 9.2 Hz, C-5); 142.9 ($^2J_{PC}$ = 9.9 Hz, C-4); 166.7 ($^4J_{PC}$ = 1.5 Hz, C-2).

10

Beispiel H:

(3S, 4E)-3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)pent-4-enol

15

16.8 g (48.0 mmol) der nach Beispiel G hergestellten Verbindung werden in 200 mL abs. THF bei -78°C mit einer Lösung von 1.1 eq, NaHMDS/KHMDS (ca. 1:1), gelöst in 70 mL abs. THF, deprotoniert. Nach 40 min werden 4.914 g (21.145 mmol) der nach Beispiel E hergestellten Verbindung, gelöst in 20 mL abs. THF, langsam zugegeben.

20

Nach 1 h bei -78°C (praktisch kein Umsatz), wird das Kühlbad entfernt, auf ca. 40°C erwärmt und 20 min nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit 100 mL Ether verdünnt und durch Zugabe von 250 mL ges. NH₄Cl-Lsg. gequenscht. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

25

Zweimalige chromatographische Reinigung über eine 3:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte insgesamt 559 mg (noch leicht verunreinigtes) Produkt und 4.9 g der Titelverbindung. (Ausbeute 78.8% im Verhältnis 1:9), als zähe, farblose Öle, die im Tiefkühler (<-20°C) kristallisieren. (Bei der Verbindung unpolareren Verbindung handelt es sich nicht um das vermutete DB-Isomer, sondern

30

-19-

In 50 mL abs. DMF werden 3.92 g (38.4 mmol) (S)-3-Hydroxybutyrolacton mit 5.23 g (2 eq, 76.8 mmol) Imidazol bei 0°C vorgelegt. Nun werden 7.53 g (1.3 eq, 49.92 mmol) TBSCl langsam zugegeben und 2.5 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit 100 mL Ether verdünnt und durch Zugabe von 100 mL ges. NH_4Cl -Lsg. die Reaktion gequentscht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, über 3 cm Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 15:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte

8.272 g (99.6%) der Titelverbindung, als farbloses Öl (kristallisiert bei $< -20^\circ\text{C}$).

R_f -Wert (Hex/EE= 1:1) ≈ 0.70

R_f -Wert (Hex/EE= 5:1) ≈ 0.51 F I (blau);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

0.14 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.17 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.91 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 2.22 (dddd, $J = 12.8$ Hz, $J_{4\text{-Ha},3\text{-H}} = 9.0$ Hz, $J_{4\text{-Ha},5\text{-Ha}} = 9.0$ Hz, $J_{4\text{-Ha},5\text{-Hb}} = 8.6$ Hz, 1H, 4-Ha); 2.45 (m, 1H, 4-Hb); 4.19 (td, $J_{5\text{-Ha},4\text{-Ha}}$ u. $5\text{-Hb} = 9.0$ Hz, $J_{5\text{-Ha},4\text{-Hb}} = 6.6$ Hz, 1H, 5-Ha); 4.34-4.43 (m, 2H, 5-Hb u. 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.3 (SiCH_3); -4.2 (SiCH_3); 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 32.3 (C-4); 64.7 (C-5); 68.2 (C-3); 175.8 (C-2).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2956s; 2931s; 2887m; 2858s; 1788vs; 1473w; 1464w; 1362w; 1254m; 1220m; 1154vs; 1022s; 999s; 947m; 888m; 840s.

MS (FI, 7kV, 3mA, 20°C): m/e =

217 ($[\text{M}+1]$, <1); 161 (4); 160 (11); 159 ($[\text{M-tBu}]$, 100); 132 (<1).

-24-

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) Titolverbindung: δ in ppm =

-4.8 (SiCH₃); -4.2 (SiCH₃); 14.7 (4-CH₃); 18.5 (SiC(CH₃)₃); 19.6 (TAr-CH₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 38.7 (C-2); 60.6 (C-1); 77.7 (C-3); 115.7 (C-7); 119.2 (C-5); 142.0 (C-4); 153.4 (C-6); 164.9 (C-8).

5

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3385br; 2954vs; 2928vs; 2885m; 2856s; 1655w; 1508w; 1472m; 1462m; 1440w; 1388w; 1360w; 1255m; 1184w; 1098vs; 1027s; 1005s; 978m; 939w; 884m; 837vs; 777vs; 738m.

10

MS (FI, 7kV, 3mA, 20°C): m/e =

327([M]); 270; 269; 223; 222; 215; 197; 195; 175; 165; 133; 132; 113; 112.

15 **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = -31.5$; ($c \approx 2.81$; CHCl₃)

C₁₆H₂₉NO₂SSi:

(M= 327.55 g·mol⁻¹)

20

Beispiel I:

(5S, 2Z, 6E)-2,6-Dimethyl-5-[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-diensäureethylester

In 150 mL abs. CH₂Cl₂ werden 1.57 mL (1.2 eq, 17.95 mmol) Oxalylchlorid bei -78°C langsam mit 2.66 mL (2.5 eq, 37.4 mmol) DMSO versetzt und 10 min nachgerührt. Nun werden 4.9 g (14.96 mmol) der nach Beispiel H hergestellten Verbindung, gelöst in 20 mL abs. CH₂Cl₂, langsam zugetropft. Nach 45 min werden 12.8 mL (5 eq, 74.8 mmol) Hünigbase zugegeben, das Kühlbad wird entfernt und man läßt die Temperatur der Reaktionslösung über einen Zeitraum von 1 h auf RT ansteigen. Nun wird mit Ether verdünnt, mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenscht, die Phasen getrennt, die org. Phase noch sukzessive mit Wasser,

$C_{11}H_{24}O_3Si$:

EA: ber.: C: 56.9 % H: 10.4 %

(M= 232.39 g·mol⁻¹)

gef.: C: 57.15 % H: 10.34 %

5 Beispiel F:

4-Chlormethyl-2-methyl thiazol

Eine Lösung von 1,3-Dichlorpropan-2-on (4.82 g, 38 mmol) und Thioacetamid (7.5 g, 0.1 mol) in wasserfreiem Ethanol (70 mL) wurde unter Argon 5.5 h zum Sieden erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der dunkel gefärbte kristalline Rückstand wurde in Wasser (etwa 250 mL) gelöst, die wässrige Lsg. mehrfach mit Diethylether gewaschen und durch Zugabe von NaHCO₃ auf pH=8 gebracht und danach mit Diethylether (viermal 100 mL) ausgeschüttelt. Die getrocknete, dunkle org. Phase wurde über eine mit Kieselgel beschickte Fritte filtriert, mit Hex/EE (3:1) nachgewaschen und eingeeengt.

Der Rückstand wurde durch Kugelrohrdestillation (Badtemp.: 90-95°C, 10 Torr) gereinigt. Man erhielt 11.91 g (81%) der Titelverbindung, als ein leicht gelbliches, hautreizenden Öls.

20 Beispiel G:

(2-Methyl thiazol-4-yl)-methyl-tri-*n*-butyl-phosphonium-chlorid

Einer Lösung von 4-Chlormethyl-2-methylthiazol (23 g, 0.156 mol) in wasserfreiem Benzen (200 mL) wurde unter Argon Tri-*n*-butylphosphan (38 mL, 0.156 mol) zugefügt und die Lsg. 8 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand noch 30 min bei 0.01 Torr getrocknet und das Phosphoniumsalz durch Verreiben mit trockenem Diethylether zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 53 g (97%) der Titelverbindung, als farblose, hygroskopische Kristalle.

Eine Analysenprobe wurde mit wässriger KBr-Lsg. ins entsprechende Bromid überführt und durch Flashchromatographie an Kieselgel (EE/MeOH, 4:1) gereinigt (Schmp.: 102-105°C).

-24-

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) Titelverbindung: δ in ppm =

-4.8 (SiCH_3); -4.2 (SiCH_3); 14.7 (4- CH_3); 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 19.6 (TAr- CH_3); 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 38.7 (C-2); 60.6 (C-1); 77.7 (C-3); 115.7 (C-7); 119.2 (C-5); 142.0 (C-4); 153.4 (C-6); 164.9 (C-8).

5

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

3385br; 2954vs; 2928vs; 2885m; 2856s; 1655w; 1508w; 1472m; 1462m; 1440w; 1388w; 1360w; 1255m; 1184w; 1098vs; 1027s; 1005s; 978m; 939w; 884m; 837vs; 777vs; 738m.

10

MS (FI, 7kV, 3mA, 20°C): m/e =

327([M]); 270; 269; 223; 222; 215; 197; 195; 175; 165; 133; 132; 113; 112.

15 **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = -31.5$; ($c \approx 2.81$; CHCl_3)

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SSi}$:

($M = 327.55 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

20

Beispiel I:

(5S, 2Z, 6E)-2,6-Dimethyl-5-[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-diensäureethylester

In 150 mL abs. CH_2Cl_2 werden 1.57 mL (1.2 eq, 17.95 mmol) Oxalylchlorid bei -78°C langsam mit 2.66 mL (2.5 eq, 37.4 mmol) DMSO versetzt und
 25 10 min nachgerührt. Nun werden 4.9 g (14.96 mmol) der nach Beispiel H hergestellten Verbindung, gelöst in 20 mL abs. CH_2Cl_2 , langsam zugetropft. Nach 45 min werden 12.8 mL (5 eq, 74.8 mmol) Hünigbase zugegeben, das Kühlbad wird entfernt und man läßt die Temperatur der Reaktionslösung über einen Zeitraum
 30 von 1 h auf RT ansteigen. Nun wird mit Ether verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. geschüttelt, die Phasen getrennt, die org. Phase noch sukzessive mit Wasser,

-23-

um die C1-silylierte Verbindung aufgrund eines Silylshifts unter den Reaktionsbedingungen.)

R_F-Wert (Hex/EE= 3:1) unpol. Produkt ≈ 0.32 beide F I (blau);

5 R_F-Wert (Hex/EE= 3:1) Titelverbindung ≈ 0.21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) unpol. Produkt: δ in ppm =

10 0.068 (s, 3H, -SiCH₃); 0.072 (s, 3H, -SiCH₃); 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃);
1.82 (m, 2H, 2-H); 2.02 (s, 3H, 4-CH₃); 2.69 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.46 (d, J=
2.5 Hz, 1H, 3-OH); 3.79-3.90 (m, 2H, 1-H); 4.36 (t, J= 6.0 Hz, 1H, 3-H);
6.59 (s, 1H, 5-H); 6.91 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) unpol. Produkt: δ in ppm =

15 -5.53 (SiCH₃); -5.51 (SiCH₃); 14.8 (4-CH₃); 18.1 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-
CH₃); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 37.1 (C-2); 62.2 (C-1); 76.9 (C-3); 115.3 (C-7);
118.2 (C-5); 141.8 (C-4); 153.2 (C-6); 164.4 (C-8).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -7.5; (c= 2.3; CHCl₃)

20

C₁₆H₂₉NO₂SSi:

EA: ber.: C: 58.7 % H: 8.9 % N: 4.3

%

(M= 327.55 g·mol⁻¹)

gef.: C: 58.48 % H: 8.85 % N:

4.41 %

25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Titelverbindung: δ in ppm =

30 0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07 (s, 3H, -SiCH₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 1.73-
1.90 (m, 2H, 2-H); 1.98 (s, 3H, 4-CH₃); 2.28 (t, J= 5.0 Hz, 1H, 1-OH); 2.67
(s, 3H, TAr-CH₃); 3.71 (m, 2H, 1-H); 4.35 (dd, J_{3-H, 2'-H}= 7.5 Hz, J_{3-H, 2-H}=
4.5 Hz, 1H, 3-H); 6.49 (s, 1H, 5-H); 6.89 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

-26-

-5.1 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); 14.1 (12-CH₃); 14.3 (CO₂CH₂CH₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-CH₃); 20.7 (2-CH₃); 25.8 (SiC(CH₃)₃); 36.6 (C-4); 60.1 (CO₂CH₂CH₃); 77.9 (C-5); 115.2 (C-9); 118.8 (C-7); 128.3 (C-2); 139.0 (C-3); 141.9 (C-6); 153.2 (C-8); 164.4 (C-10); 168.0 (CO₂Et).

5

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2956vs; 2929vs; 2896m; 2856s; 1714vs; 1648w; 1506w; 1472m; 1462m; 1372m; 1252s; 1210s; 1185m; 1132s; 1096vs; 1032m; 951w; 837vs; 808m; 777s; 737w.

10

MS (FI, 7kV, 3mA, 40°C): m/e =

410([M]); 352; 336; 297; 282; 253; 224; 167; 132; 127; 58; 57.

C₂₁H₃₅NO₃SSi:

EA: ber.: C: 61.6 % H: 8.6 % N: 3.4 %

15 (M= 409.65 g·mol⁻¹)

gef.: C: 61.55 % H: 8.53 % N: 3.39 %

Beispiel J:

20 **(5S, 2Z, 6E)-2,6-Dimethyl-5-[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-dienol** (Verbindung der Formel 4)

In 250 ml abs. THF werden 5.43 g (13.255 mmol) der nach Beispiel I hergestellten Verbindung bei 0°C tropfenweise mit 40 ml einer 1M-DIBAH-Lsg. (in Heptan) versetzt. Nach 2.5 h wird zum Reaktionsabbruch mit 3 ml MeOH bei 0°C gequenchst und nach Verdünnung mit Diethylether werden 200 ml halbkonzentrierte NaK-Tartrat-Lsg. zugegeben. Nach ca. 45 kräftigen Rührens bei RT werden die zwei klaren Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Chromatographische Reinigung über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 4.752 g (97.5%) der Titelverbindung, als zähes, farbloses Öl, welches im Tiefkühler kristallisiert.

ges. NaHCO_3 -Lsg., Wasser und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

Nach ausgiebigem Trocknen im Hochvakuum (ca. 0.1 mbar), wird der Rohaldehyd so direkt weiterverwendet.

5 In 200 ml abs. THF werden 6.73 g (≥ 1.3 eq, 19.455 mmol) 2-Phosphonopropionsäure-(trifluor)-triethylester und 11.87 g ($M = 264.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; ≥ 3 eq, 44.91 mmol) 18-Krone-6 bei -78°C vorgelegt. Nun wird durch langsame Zugabe von 3.614 g ($M = 199.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1.15 eq, 17.21 mmol, 95%iges KHMDS) KHMDS, gelöst in etwas abs. THF, deprotoniert und 15 min nachgerührt, wobei kurzzeitig
10 das Kühlbad entfernt wird. Anschließend wird der Rohaldehyd, gelöst in ca. 45 ml abs. THF, langsam über einen Zeitraum von 70 min zugegeben und 30 min nachgerührt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequentscht.

Nach Phasentrennung wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, die wässrigen Phasen noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen
15 Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration organischen Phasen über eine kurze Kieselgelfritte wird in Vakuum eingengt. Chromatographische Reinigung über eine 15:1-10:1-Hex/EE-Gradientenkieselgelsäule erbrachte 5.453 g (89%) der Titelverbindung als einziges Doppelbindungsisomer.

20

R_f -Wert (Hex/EE = 3:1) ≈ 0.63 F III (sehr schwach blau);

R_f -Wert (Hex/EE = 5:1) ≈ 0.46 F II (blau);

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

0.01 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.04 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.88 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.88 (s, 3H, 2- CH_3); 2.00 (s, 3H, 6- CH_3); 2.70 (s, 3H, TAr- CH_3); 2.75 (m, 2H, 4-H); 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.21 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 5-H); 5.98 (td, $J_{3\text{-H}, 4\text{-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{3\text{-H}, 2\text{-CH}_3} = 1.5$ Hz, 1H, 3-H); 6.49 (s, 1H, 7-H); 6.91 (s, 1H, TAr- CH_{arom}).

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

Beispiel K – L: Herstellung der Verbindung 34-I

Beispiel K:

- 5 **(2S, 4R, 6Z, 9S, 10E)-1,9-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-4-phenylsulfonyl-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien**

In 100 mL abs. CH₃CN/Ether (3:2) werden 4.66 g (12.676 mmol) der nach Beispiel J hergestellten Verbindung nacheinander mit 4.324 g (16.479 mmol, 1.3 eq) Ph₃P und 1.164 g (17.113 mmol, 1.35 eq) Imidazol vorgelegt. Zu dieser Lösung werden langsam 4.625 g (17.746 mmol, 1.4 eq) Iod zugegeben und 60 min bei RT nachgerührt.

Zur Aufarbeitung werden 400 mL kalter Ether zugegeben (Niederschlagbildung), filtriert und das Filtrat dreimal mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet, über Kieselgel
15 filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird unter Lichtausschluß im Ölpumpenvakuum (ca. 0.1 mbar) getrocknet und so in der nachfolgenden Umsetzung verwendet.

In 350 mL abs. THF werden 5.645 g (12.676 mmol, 1.3 eq) der nach Beispiel C hergestellten Verbindung mit 6.7 g (25.35 mmol, 2 eq) 18-Krone-6 bei –
20 78°C vorgelegt und mit einer Lösung von 3.59 g (17.113 mmol, 1.35 eq, 95%iges KHMDS) KHMDS, in etwas abs. THF, langsam versetzt. Nach 60 min wird das rohe Allyliodid, gelöst in 60 mL abs. THF, tropfenweise bei –78°C zugegeben. Nach 60 min wird das Kühlbad entfernt, mit 250 mL Ether verdünnt und durch Zugabe von 250 mL ges. NH₄Cl-Lsg. die Reaktion gequentscht. Die
25 Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch einmal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen noch zweimal ges. Na₂S₂O₃-Lsg. gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet, über 2 cm Kieselgel filtriert und eingeeengt.

Zweimalige chromatographische Reinigung über eine 10:1-5:1-Hex/EE-Gradientenkieselgelsäule und eine 10:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 8.185
30 g der Titelverbindung, als Diastereoisomerengemisch, mit noch etwas Edukt (Beispiel C), welches sich über eine MC-Kieselgelsäule abtrennen läßt.

R_f-Wert (Hex/EE= 3:1) ≈ 0.54

F III (intensiv violett);

R_F-Wert (Hex/EE= 3:1) ≈ 0.24

F III (intensiv violett);

5 **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 1.79
(s, 3H, 2-CH₃); 2.00 (d, ⁴J= 1.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 2.20 (t, J= 6.0 Hz, 1H, 1-
OH); 2.22 (m, 1H, 4-H); 2.46 (dt, J= 14.1 Hz, J= 8.0 Hz, 1H, 4-H); 2.69 (s,
10 3H, TAr-CH₃); 4.00 (dd, J= 12.0 Hz, J= 6.5 Hz, 1H, 1-H); 4.12 (dd, J=
12.0 Hz, J= 5.0 Hz, 1H, 1-H); 4.13 (dd, J= 11.0 Hz, J= 5.0 Hz, 1H, 5-H);
5.30 (td, J= 8.0 Hz, J= 2.5 Hz, 1H, 3-H); 6.43 (s, 1H, 7-H); 6.91 (s, 1H,
TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

15 -4.9 (Si(CH₃)₂); -4.7 (Si(CH₃)₂); 14.2 (6-CH₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-
CH₃); 22.0 (2-CH₃); 25.8 (SiC(CH₃)₃); 35.4 (C-4); 61.9 (C-1); 78.2 (C-5);
115.2 (C-9); 118.8 (C-7); 124.3 (C-3); 137.6 (C-2); 142.2 (C-6); 152.9 (C-
8); 164.6 (C-10).

20 **IR** (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3333br; 2956s; 2927s; 2856s; 1657w; 1508w; 1472m; 1462m; 1441m;
1253s; 1185w; 1100vs; 1006s; 938m; 887m; 836s; 776s; 737m.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 35°C): m/e =

25 368 ([M+1]); 367 ([M]); 365; 309; 285; 282; 252; 237; 235; 224; 167; 132;
115; 85; 75; 58; 57.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -6.8; (c= 2.20; CHCl₃)

30 **C₁₉H₃₃NO₂SSi:**

(M= 367.62 g·mol⁻¹)

-30-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.008 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 2-CH₃); 0.88 (s, 18H, -SiC(CH₃)₃'s); 1.29-1.39 (m, 3H); 1.65 (s, 3H, 6-CH₃); 1.97 (m, 2H); 1.99 (s, 3H, 10-CH₃); 2.24 (m, 2H, 8-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.33 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, 1-H); 3.43 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, 1-H); 4.07 (dd, *J*_{9-H,8-H} ≡ *J*_{9-H,8'-H} = 6.5 Hz, 1H, 9-H); 5.12 (dd, *J*_{7-H,8-H} ≡ *J*_{7-H,8'-H} = 6.5 Hz, 1H, 7-H); 6.44 (s, 1H, 11-H); 6.90 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-5.4 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); 13.9 (10-CH₃); 16.7 (2-CH₃); 18.6 (2-SiC(CH₃)₃); 19.2(TAr-CH₃); 23.5 (6-CH₃); 25.8 (C-8); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.0 (SiC(CH₃)₃); 32.3 (C-4); 33.2 (C-3); 35.3 (C-5); 35.8 (C-2); 68.4 (C-1); 79.1 (C-9); 114.9 (C-13); 118.7 (C-11); 121.4 (C-7); 136.9 (C-6); 142.6 (C-10); 153.3 (C-12); 164.3 (C-14).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2956s; 2928s; 2856s; 1472m; 1462m; 1388w; 1360w; 1255m; 1183w; 1097vs; 1006w; 940m; 836s; 775s.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 110 °C): m/e =

553 ([M+1]); 552 ([M], 100); 495 ([M-tBu]); 463; 417; 365; 283 (8); 282 (33); 269 (2); 224; 167; 159; 115 (<1).

Drehwert: [α]_D²⁰ = +8.4; (c = 4.35; CHCl₃)C₃₀H₅₇NO₂SSi₂:

EA: ber.: C: 65.3 % H: 10.4 % N: 2.5 %

(M = 552.01 g·mol⁻¹)

gef.: C: 65.51 % H: 10.23 % N: 2.58 %

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2957vs; 2885vs; 2855vs; 1506m; 1472s; 1462s; 1447s; 1388m; 1361m;
5 1305s; 1256s; 1184m; 1145vs; 1102vs; 1027m; 1006m; 939s; 911s;
837vs; 775vs; 737vs; 691m; 668w.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 150 °C): m/e =

694 ([M+2]); 693 ([M+1]); 692 ([M], 100); 636; 550; 431; 410 (<1); 282 (3);
10 267; 159 (2); 142; 132; 115; 114.

$\text{C}_{36}\text{H}_{71}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Si}_2$:

(M= 692.17g·mol⁻¹)

15

Beispiel L:

(2S, 6Z, 9S, 10E)-1,9-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien (Verbindung der Formel 34-I)

20 In 12 mL MeOH/THF (2:1) werden 580 mg (0.838 mmol) der nach Beispiel K hergestellten Verbindung bei -15°C mit 175 mg (1.232 mmol) Na₂HPO₄ vorgelegt. Nun werden 1.466 g (3.189 mmol) 5% Natriumamalgam zugegeben, nach 30 min das Kühlbad entfernt und die Temperatur der Reaktionslösung über einen Zeitraum von 90 min auf RT ansteigen. Zur Aufarbeitung wird filtriert, mit
25 Ether und Wasser nachgewaschen. Die filtrierte Lösung wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, über 1 cm Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 25:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 300 mg (64.9%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

30

R_f-Wert (Hex/EE= 5:1) = 0.74

R_f -Wert (Hex/EE= 5:1) \approx 0.39

F I (blau);

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

0.06 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.88 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.15 (s, 3H, 2- CH_3); 1.19 (s, 3H, 2- CH_3); 1.57 (ddd, $J=11.0$ Hz, $J=5.5$ Hz, $J=1.0$ Hz, 2H, 4-H); 3.37 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, 3-OH); 3.68 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3.80 (m, 1H, 5-Ha); 3.87 (dd, $J=10.0$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H, 5-Hb); 3.92 (m, 1H, 3-H).

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 20.6 (2- CH_3); 21.3 (2- CH_3); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 33.7 (C-4); 47.1 (C-2); 51.8 (CO_2CH_3); 62.6 (C-5); 76.0 (C-3); 177.8 (C-1).

15

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

3630br; 2955s; 2931s; 2884m; 2858s; 1733s; 1472m; 1435w; 1389w; 1257s; 1193m; 1138s; 1099vs; 1006w; 985w; 884w; 838vs.

20 MS (FI, 7 kV, 3mA, 20 °C): m/e =

291 ([M]); 261; 235 (4); 234 (15); 233 ([M-tBu], 100); 189; 131; 102.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.0$; ($c=1.88$; CHCl_3)

25 $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$:

EA: ber.: C: 57.9 % H: 10.4 %

($M=290.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

gef.: C: 58.26 % H: 10.31 %

Beispiel O:

30 (3S)-3,5-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-2,2-dimethyl-pentansäure-methylester

Beispiel M – T: Herstellung der Verbindung 2

Beispiel M:

N-Tosyl-D-Valin

- 5 Einer Lsg. von D-Valin (11.7 g, 0.1 mol) in 200 mL 1N NaOH wurde bei RT eine Lösung von Tosylchlorid (20 g, 0.1 mol) in Diethylether (100 mL) zuge-
tropft und das Zweiphasengemisch 4 h kräftig gerührt. Anschließend wurde die
Diethyletherphase abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethyl-
ether gewaschen und bei 0°C durch Zugabe konz. HCl angesäuert. Nach 30 min
10 wurde abgesaugt, ausgiebig mit Eiswasser nachgewaschen und mehrere Stun-
den bei 0.01 Torr getrocknet. Man erhielt 18.1 g, (67%), farblose Kristalle
(Schmp.: 147°C).

15 Beispiel N:

**(3S)-5-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-2,2-dimethyl-3-hydroxy-
pentansäure-methylester**

- In 50 mL abs. CH₂Cl₂ werden 1.355 g (5 mmol) der nach Beispiel M her-
gestellten Verbindung unter Argon bei RT langsam (30 min) mit 5 mL einer 1M
20 BH₃·THF-Komplex-Lsg. (in THF) versetzt und 20 min nachgerührt. (Kat-Bildung)

Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt, mit 940 mg (5 mmol) TBS ge-
schützten 3-Hydroxypropanal und 960 mg (5.5 mmol, 1.1 eq) 1-Methoxy-2-me-
thyl-1-(trimethylsilyloxy)-prop-1-en, jeweils in 5 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst, nachein-
ander versetzt.

- 25 Nach 4 h wird mit 35 mL Phosphatpuffer (pH=6.9) gequenscht, die Pha-
sen werden getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL)
ausgeschüttelt, die vereinigten org. Phasen anschließend über MgSO₄ getrock-
net, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird zur Rückgewinnung von N-Tosyl-
D-Valin mit kaltem Hexan aufgenommen, filtriert (ca. 96% Kat. rückgewonnen)
30 und eingengt.

Chromatographische Reinigung über eine 15:1-Hex/EE-Kieselgelsäule
erbrachte

1.248 g (88%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

-34-

405 ([M], 1); 349 (9); 348 (23); 347 ([M-tBu], 100); 303; 267; 233 (1); 220; 199; 159; 132; 115 (2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.0$; ($c = 3.91$; CHCl_3)

5

C₂₀H₄₄O₄Si₂:

EA: ber.: C: 59.4 % H: 11.0 %

(M = 404.73 g·mol⁻¹)

gef.: C: 59.50% H: 10.74 %

10 Beispiel P:

(5S)-4,6-Bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-3,3-dimethyl-hexan-2-on

Einer Lösung von (1.013 g, 2.5 mmol) der nach Beispiel O hergestellten Verbindung in abs. Pentan (12 mL) werden bei 0°C 5.5 mL einer 1M Trimethylsilylmethylithium-Lsg. in Pentan (2.2 eq) in einer Portion zugefügt. Nach 4 h
15 Rühren werden der farblosen Suspension 2.5 mL MeOH zugefügt und die resultierende blaßgelbe Emulsion 1 h bei RT kräftig gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether/Wasser verdünnt, die Phasen anschließend getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über NaSO₄ getrocknet, filtriert und
20 eingeengt. Flashchromatographie an Kieselgel (75 g, Hex/Et₂O, 98:2) erbrachte 947 mg (97%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

R_f-Wert (Hex/EE = 96:4) ≈ 0.4

F III (gelbbraun);

25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.00 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.06 (s, 3H, -SiCH₃); 0.85 (s, 18H, -SiC(CH₃)₃); 1.01 (s, 3H, 3-CH₃); 1.06 (s, 3H, 3-CH₃); 1.39-1.59 (m, 2H, 5-H); 2.10 (s, 3H, 1-H); 3.54-3.64 (m, 2H, 6-H);
30 4.00 (dd, $J_{4-H, 5a-H} = 3.0$ Hz, $J_{4-H, 5b-H} = 8.0$ Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-33-

In 100 mL abs. CH_2Cl_2 werden 5.32 g (18.315 mmol) der nach Beispiel N hergestellten Verbindung bei 0°C mit 6.38 mL 2,6-Lutidin (3 eq) vorgelegt. Nun werden 5.05 mL (1.2 eq) TBSTriflat langsam zugetropft. Nach 3 h bei 0°C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von 25 mL ges. NH_4Cl -Lsg. gequentscht.

Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen anschließend über MgSO_4 getrocknet, über 5 cm Kieselgel filtriert und eingengt.

Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum (ca. 0.1 mbar) erhielt man bereits NMR-sauberes Produkt, welches für die Analytik noch über eine 3% später 5% Ether in Hexan-Kieselgelsäule chromatographisch aufgereinigt wurde. Es wurden 7.123 g (96.1%) der Titelverbindung, als farbloses Öl erhalten.

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) \approx 0.33 F I (blau);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

0.02 (s, 3H, - SiCH_3); 0.03 (s, 3H, - SiCH_3); 0.033 (s, 3H, - SiCH_3); 0.07 (s, 3H, - SiCH_3); 0.86 (s, 9H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.89 (s, 9H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.08 (s, 3H, 2- CH_3); 1.15 (s, 3H, 2- CH_3); 1.59 (m, 2H, 4-H); 3.62 (m, 2H, 5-H); 3.64 (s, 3H, - CO_2CH_3); 4.05 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); -4.3 (SiCH_3); -3.9 (SiCH_3); 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 20.4 (2- CH_3); 21.7 (2- CH_3); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 36.9 (C-4); 48.3 (C-2); 51.6 (CO_2CH_3); 60.3 (C-5); 73.4 (C-3); 177.6 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2955s; 2930s; 2886m; 2858s; 1736s; 1472m; 1464m; 1434w; 1388w; 1257s; 1135m; 1039w; 1006w; 939w; 837vs.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 20°C): m/e =

-36-

$J = 4.0$ Hz, 1H, 1-OH); 3.28 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, 3-H); 3.66 (m, 4H, 1-H u. 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

5 -5.33 (SiCH_3); -5.30 (SiCH_3); -4.3 (SiCH_3); -4.0 (SiCH_3); 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$);
18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 22.0 (2- CH_3); 22.8 (2- CH_3); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 26.0
($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 36.4 (C-2); 39.3 (C-4); 60.7 (C-5); 70.2 (C-1); 76.7 (C-3).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

10 3450br; 2958s; 2931s; 2885m; 2858s; 1473m; 1464m; 1407w; 1389m;
1361m; 1256s; 1103vs; 1043s; 1006m; 939m; 836vs.

MS (EI, eV, $^\circ\text{C}$): m/e =

15 377 ([M], 3); 350; 321 (10); 320 (25); 319 ([M-tBu], 100); 261; 187; 173
(1); 131; 115 (4); 114.

$\text{C}_{19}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$:

EA: ber.: C: 60.6 % H: 11.8 %

($M = 376.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

gef.: C: 60.82 % H: 11.70 %

20

Beispiel R:

(3S)-3,5-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-2,2-dimethyl-pentanal

In 100 mL abs. CH_2Cl_2 und 2 mL abs. Pyridin werden 820 mg (2.177 mmol) der nach Beispiel Q hergestellten Verbindung bei 0°C mit 1.21 g (1.3 eq, 2.83 mmol) Dess-Martin-Periodinan portionsweise versetzt und 2 h nachgerührt.
25 Nun wird mit 100 mL Ether verdünnt (Niederschlagbildung), filtriert und das Filtrat zweimal mit je 50 mL ges. NaHCO_3 /ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (1:1) gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, über 1 cm
30 Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rohaldehyd wird nach Trocknung an der Ölpumpe (ca. 0.1 mbar) direkt weiterverwendet.

-35-

-4.9 (SiCH₃); -3.7 (SiCH₃); -3.6 (SiCH₃); 18.6 (SiC(CH₃)₃); 18.7 (SiC(CH₃)₃); 20.4 (3-CH₃); 22.3 (3-CH₃); 26.3 (SiC(CH₃)₃); 26.4 (SiC(CH₃)₃); 27.1 (C-1); 37.6 (C-5); 53.8 (C-3); 60.4 (C-1); 73.7 (C-6); 213.7 (C-2).

5

MS (FI, 7 kV, 3mA, °C): m/e =

389 ([M+H], 1); 331 ([M-tBu], 100).

10 Beispiel Q:

(3S)-1,3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4,4-dimethyl-pentan-5-ol

In 100 mL abs. Toluol werden 4.047 g (10 mmol) der nach Beispiel P hergestellten Verbindung bei -20°C tropfenweise mit 30 mL (3 eq) einer 1M-DIBAH-Lsg. (in Heptan) versetzt und 2 h nachgerührt.

15 Nun wird bei 0°C durch Zugabe von 5 mL MeOH gequentscht, mit 150 mL Ether verdünnt und langsam mit 250 mL ges. NaK-Tartrat-Lsg. versetzt und kräftig nachgerührt, bis sich zwei klare Phasen gebildet haben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet, über 1 cm Kieselgel
20 filtriert und eingengt.

Chromatographische Reinigung über eine 10:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte

3.527 g (93.6%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

25 **R_f-Wert** (Hex/EE= 10:1) ≈ 0.32

R_f-Wert (Hex/EE= 5:1) ≈ 0.53 F I (intensiv blau);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

30 0.04 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.078 (s, 3H, -SiCH₃); 0.084 (s, 3H, -SiCH₃); 0.79 (s, 3H, 2-CH₃); 0.878 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.883 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.98 (s, 3H, 2-CH₃); 1.62 (m, 1H, 4-H); 1.90 (m, 1H, 4-H); 2.87 (dd, J= 7.0 Hz,

-38-

25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.1 (SiC(CH₃)₃); 36.0 (C-2); 40.7 (C-4); 60.1 (C-1);
77.4 (C-3); 80.5 (C-5).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

5 3500br; 2957vs; 2930s; 2884s; 2858s; 1472s; 1464m; 1409w; 1389m;
1362m; 1326w; 1256s; 1216w; 1101vs; 1048m; 1022m; 1004s; 976w;
955m; 940m; 925w; 836vs; 810m; 776s.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 20°C): m/e =

10 405 ([M], 4); 349 (7); 348 (27); 347 ([M-tBu], 100); 159 (3); 115 (7).

C₂₁H₄₈O₃Si₂:

EA: ber.: C: 62.3 % H: 12.0 %

(M= 404.76 g·mol⁻¹)

gef.: C: 62.57 % H: 11.98 %

15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) pol. Produkt: δ in ppm =

0.05 (s, 3H, -SiCH₃); 0.06 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.74 (s,
3H, 4-CH₃); 0.85 (s, 3H, 4-CH₃); 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.90 (s, 9H, -
SiC(CH₃)₃); 0.98 (t, J= 7.0 Hz, 3H, 7-H); 1.29 (mc, 1H, 6-H); 1.49 (m, 2H,
20 2-H); 2.00 (mc, 1H, 6-H); 2.74 (dd, J= 4.5 Hz, J= 1.0 Hz, 1H, 5-OH); 3.33
(ddd, J= 10.0 Hz, J= 4.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, 3-H); 3.68 (td, J= 9.5 Hz, J=
4.5 Hz, 1H, 5-H); 3.75 (m, 2H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) pol. Produkt: δ in ppm =

25 -5.4 (2·SiCH₃); -4.4 (SiCH₃); -3.6 (SiCH₃); 11.7 (C-7); 18.3 (SiC(CH₃)₃);
18.4 (SiC(CH₃)₃); 18.5 (4-CH₃); 18.7 (4-CH₃); 24.2 (C-6); 26.0
(SiC(CH₃)₃); 26.1 (SiC(CH₃)₃); 36.5 (C-2); 42.8 (C-4); 61.9 (C-1); 75.5 (C-
3); 78.0 (C-5).

30 IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) = 0.67

F I (blau);

Beispiel S:

5 **(3S,5RS)-1,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-ol**

Die nach Beispiel R hergestellte Verbindung wird in 10 mL abs. Diethylether bei 0°C tropfenweise mit 762 μ L (≥ 1.05 eq, 2.286 mmol) einer 3M EtMgBr-Lsg. (in Ether) versetzt. Nach 2 h wird mit Ether verdünnt und durch Zugabe von
10 50 mL ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen anschließend über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 25:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 530 mg (60.2%) der Titelverbindung und 316 mg (38.5%), als Nebenprodukt (Beispiel Q), resultierend aus der Reduktion durch das EtMgBr.
15

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) unpol. Produkt ≈ 0.53

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) pol. Produkt ≈ 0.44

R_f -Wert (Hex/Ether= 9:1) unpol. Produkt ≈ 0.32

20 R_f -Wert (Hex/Ether= 9:1) pol. Produkt ≈ 0.25

F I (blau);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) unpol. Produkt: δ in ppm =

25 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.11 (s, 3H, -SiCH₃); 0.112 (s, 3H, -SiCH₃); 0.73 (s, 3H, 4-CH₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.97 (s, 3H, 4-CH₃); 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 7-H); 1.35 (m, 2H, 6-H); 1.70 (mc, 1H, 2-H); 1.92 (mc, 1H, 2-H); 3.63 (m, 2H, 1-H); 3.71 (m, 1H, 3-H); 4.29 (s, 1H, 5-OH).

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) unpol. Produkt: δ in ppm =

-5.31 (SiCH₃); -5.27 (SiCH₃); -4.3 (SiCH₃); -3.9 (SiCH₃); 11.3 (C-7); 18.20 (SiC(CH₃)₃); 18.24 (SiC(CH₃)₃); 20.5 (4-CH₃); 23.5 (4-CH₃); 24.5 (C-6);

-40-

zünftig zugetropft. Nach 30 min Rühren wird der Enolat-Lsg. Methyljodid (0.5 mL, 9 mmol, 16 eq) zugefügt, das Kühlbad entfernt und 1.5 h nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 10 mL ges. NH₄Cl-Lsg. gequenscht, die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über NaSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Flashchromatographie an Kieselgel (10 g, Hex/Et₂O, 97:3) erbrachte 195 mg (85%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

R_f-Wert (MC/Hex= 1:1) ≈ 0.44

F I (blau);

10

F III (intensiv violettblau);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

15

0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.08 (s, 3H, -SiCH₃); 0.87 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.99 (t, J= 7.3 Hz, 3H, 7-CH₃); 1.04 (s, 3H, 4-CH₃); 1.10 (s, 3H, 4-CH₃); 1.50 (m, 2H, 2-H); 2.51 (je dq, 2H, 6-H); 3.62 (m, 2H, 1-H); 4.06 (dd, J= 7.5 Hz, J= 3.0 Hz, 1H, 3-H).

20 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-5.3 (2·SiCH₃); -4.1 (2·SiCH₃); 7.7 (C-7); 18.3 (2·SiC(CH₃)₃); 20.0 (4-CH₃); 22.2 (4-CH₃); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.1 (SiC(CH₃)₃); 31.6 (C-6); 37.3 (C-2); 53.0 (C-4); 60.1 (C-1); 73.4 (C-3); 215.6 (C=O).

25 IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2956s; 2928s; 2895m; 2856s; 1472m; 1462m; 1388w; 1360w; 1255m; 1183w; 1097vs; 1006w; 940m; 836vs; 775s.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 20°C): m/e =

30

403 ([M]); 347; 346 ([M-tBu]); 345 (100); 303; 57.

C₂₁H₄₆O₃Si₂:

EA: ber.: C: 62.6 % H: 11.5 %

-39-

3484br; 2957vs; 2931s; 2884m; 2858s; 1472m; 1464m; 1389w; 1361w;
1256s; 1094vs; 1034w; 1005w; 938m; 836vs; 775s.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 20°C): m/e =

5 405 ([M], 7); 365 (2); 364 (8); 349 (7); 348 (26); 347 ([M-tBu], 100); 307
 (6); 306 (17); 305 (78); 267 (3); 115 (3).

$C_{21}H_{48}O_3Si_2$:

(M= 404.76 g·mol⁻¹)

10

Beispiel T:

(5S)-5,7-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4,4-dimethyl-heptan-3-on
(Verbindung der Formel 2)

15 1.) Variante:

 In 60 mL abs. CH₂Cl₂ und 1 mL abs. Pyridin werden 495 mg (1.223
mmol) der nach Beispiel S hergestellten Verbindung bei 0°C mit 778 mg (1.5 eq,
1.834 mmol) Dess-Martin-Periodinan portionsweise versetzt und 2 h nachge-
rührt. Nun wird mit 100 mL Ether verdünnt (Niederschlagsbildung), filtriert und
20 das Filtrat zweimal mit je 60 mL ges. NaHCO₃/ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1) gewa-
schen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit
CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet,
über 1 cm Kieselgel filtriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe
(ca. 0.1 mbar) wurden 487 mg (99%) der Titelverbindung, als (NMR-sauber)
25 farbloses Öl erhalten.

2.) Variante:

 Einer Lösung von DIPA (110 µL, 0.78 mmol, 1.38 eq) in abs. THF (4 mL)
werden bei -78°C n-BuLi (0.3 mL, 2.5M-Lsg. in Hexan, 0.75 mmol, 1.33 eq)
30 zugetropft und langsam (40 min) auf RT erwärmen gelassen.

 Der wieder auf -78°C abgekühlten LDA-Lsg. werden eine Lösung von
(220 mg, 0.566 mmol) der nach Beispiel P hergestellten Verbindung in abs. THF

-42-

-4.9 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); 13.9 (10-CH₃); 16.2 (2-CH₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃);
 19.1 (TAr-CH₃); 23.4 (6-CH₃); 25.3 (C-5); 25.8 (SiC(CH₃)₃); 32.1 (C-4);
 33.1 (C-3); 35.5 (C-8); 35.7 (C-2); 68.1 (C-1); 79.2 (C-9); 114.8 (C-13);
 118.7 (C-11); 121.7 (C-7); 136.8 (C-6); 142.7 (C-10); 153.2 (C-12); 164.4
 5 (C-14).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3385br; 2956s; 2927s; 2856s; 1508w; 1461m; 1449m; 1406w; 1388w;
 1376w; 1360w; 1253m; 1184m; 1102vs; 1005m; 940s; 888s; 836vs;
 10 776s; 737m.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 150°C): m/e =

439 ([M+H]); 438 ([M]); 396; 380; 284; 283; 282 (100); 183; 143; 115; 57.

15 **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = +9.5$; ($c \approx 1.37$; CHCl₃)

C₂₄H₄₃NO₂SSi:

(M= 437.75 g·mol⁻¹)

20

Beispiel V:

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-7-hydroxy-16-(2-methylthiazol-4-yl)-1,3,15-tris[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-heptadec-12,16-dien-5-on (Verbindung der Formel 234, wobei R = Methyl)

25 In 80 mL abs. CH₂Cl₂ mit 2 mL abs. Pyridin werden 983 mg (2.246 mmol) der nach Beispiel U hergestellten Verbindung bei 0°C mit 1.24 g (1.3 eq, 2.92 mmol) Dess-Martin-Periodinan portionsweise versetzt und 4 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 200 mL Ether verdünnt (Niederschlagsbildung), über eine 1 cm Kieselgelfritte filtriert und anschließend das Filtrat dreimal mit je 100 mL
 30 ges. NaHCO₃/ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, über 5 cm Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Roh-

(M= 402.76 g·mol⁻¹)

gef.: C: 62.67 % H: 11.29 %

Beispiel U – V: Herstellung der Verbindung 234

5

Beispiel U:

(2S, 6Z, 9S, 10E)-9-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-ol

10 In 80 mL MeOH/CH₂Cl₂ (1:1) werden 1.385 g (2.509 mmol) der nach Beispiel L hergestellten Verbindung bei 0°C portionsweise mit 583 mg (1 eq, 2.509 mmol) CSA versetzt und 5 h nachgerührt, wobei die Temperatur langsam auf 10°C ansteigen darf.

15 Die Reaktion wird durch Zugabe von 150 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gequentscht und mit 150 mL Ether verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 mL Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet, über 2 cm Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 1.094 g (99.6%) der Titelverbindung, als farbloses, zähes Öl.

20

R_f-Wert (Hex/EE= 5:1) = 0.11**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =**

25 -0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.90 (d, J= 6.5 Hz, 3H, 2-CH₃); 1.32-1.42 (m, 3H); 1.60 (m, 1H, 2-H); 1.66 (d, ⁴J= 1.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.96 (m, 1-2H); 1.98 (d, ⁴J= 1.0 Hz, 3H, 10-CH₃); 2.24 (m, 2H, 8-H); 2.69 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.39 (m, 1H, 1-H); 3.43 (m, 1H, 1-H); 4.08 (dd, J_{9-H,8-H}≡J_{9-H,8'-H}= 6.5 Hz, 1H, 9-H); 5.14 (dd, J_{7-H,8-H}≡J_{7-H,8'-H}= 7.0 Hz, 1H, 7-H); 6.44 (s, 1H, 11-H); 6.91 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

30

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-44-

5 -5.0 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); 13.3 (2-CH₃); 14.0 (10-CH₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃);
 19.2 (TAr-CH₃); 23.4 (6-CH₃); 25.2 (C-5); 25.8 (SiC(CH₃)₃); 30.4 (C-4);
 31.8 (C-3); 35.4 (C-8); 46.3 (C-2); 78.9 (C-9); 115.0 (C-13); 118.7 (C-11);
 122.1 (C-7); 136.0 (C-6); 142.4 (C-10); 153.2 (C-12); 164.3 (C-14); 205.1
 (C-1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Titelverbindung: δ in ppm =

10 -0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07
 (s, 3H, -SiCH₃); 0.09 (s, 3H, -SiCH₃); 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 8-CH₃); 0.87
 (s, 18H, -SiC(CH₃)₃); 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6-
 CH₃); 1.08 (s, 3H, 4-CH₃); 1.20 (s, 3H, 4-CH₃); 1.24-1.35 (m, 2H); 1.43-
 1.53 (m, 3H); 1.57-1.67 (m, 1H); 1.65 (s, 3H, 12-CH₃); 1.69-1.77 (m, 1H);
 1.90-2.02 (m, 2H, 11-H); 1.98 (s, 3H, 16-CH₃); 2.23 (m, 2H, 14-H); 2.70
 15 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.29 (m, 1H, 6-H); 3.59 (m, 1H); 3.66 (m, 1H, 7-H); 3.89
 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, 15-H); 4.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, 3-H); 5.12 (t,
J = 7.6 Hz, 1H, 13-H); 6.44 (s, 1H, 17-H); 6.90 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) Titelverbindung: δ in ppm =

20 -5.3 (SiCH₃); -4.9 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); -4.1 (SiCH₃); -3.8 (SiCH₃); 9.6 (6-
 CH₃); 13.9 (16-CH₃); 15.4 (8-CH₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-CH₃); 20.5
 (4-CH₃); 22.9 (4-CH₃); 23.5 (12-CH₃); 25.2 (C-11); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.1
 (SiC(CH₃)₃); 32.4 (C-10); 33.0 (C-9); 35.3 (C-14); 35.5 (C-8); 37.9 (C-2);
 41.4 (C-6); 54.0 (C-4); 60.5 (C-1); 74.2 + 74.9 (C-3 u. C-7); 79.1 (C-15);
 25 114.9 (C-19); 118.7 (C-17); 121.5 (C-13); 136.9 (C-12); 142.6 (C-16);
 153.3 (C-18); 164.3 (C-20); 222.2 (C-5).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2956s; 2932s; 2885s; 2858s; 1472s; 1463s; 1444m; 1389m; 1366m;
 30 1257vs; 1198m; 1132m; 1075m; 1006m; 940w; 874m; 838s; 814m;
 777vs.

aldehyd wird anschließend im Ölpumpenvakuum (ca. 0.1 mbar) getrocknet und so in der nachfolgenden Reaktion direkt weiterverwendet.

In 10 mL abs. THF werden 441 μ L (1.4 eq, 3.14 mmol) DIPA bei -20°C mit 1.258 mL (1.4 eq, 3.14 mmol) einer 2.5M nBuLi-Lsg. (in Hexan) langsam versetzt, 20 min nachgerührt. Die fertige LDA-Lsg. wird auf -78°C abgekühlt, langsam mit 1.266 g (1.4 eq, 3.14 mmol) der nach Beispiel T hergestellten Verbindung, verdünnt in 10 mL abs. THF, versetzt, 15 min nachgerührt und über einen Zeitraum von 45 min auf -35°C erwärmen gelassen. Anschließend wird auf -95°C eingekühlt, der Rohaldehyd, gelöst in etwas abs. THF, tropfenweise zugegeben und 90 min nachgerührt, wobei die Temperatur langsam auf -80°C ansteigen darf. Zur Aufarbeitung wird das Kühlbad entfernt, mit 50 mL ges. NH_4Cl -Lsg. gequench und mit Ether verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Chromatographische Vorreinigung über 25:1-Hex/EE-Kieselgelsäulen erbrachte 1.305 g (69%, über zwei Stufen) der Titelverbindung, als Mischfraktion der beiden Diastereomere. Die Trennung der diastereomeren Aldolprodukte erfolgte über präparative HPLC in 9:1-Hex/EE.

R_f -Wert (MC) vom Aldehyd ≈ 0.26
 R_f -Wert (MC) Titelverbindung ≈ 0.14

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) vom Aldehyd: δ in ppm =

-0.01 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.03 (s, 3H, $-\text{SiCH}_3$); 0.88 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 2- CH_3); 1.30-1.43 (m, 3H); 1.65 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 3H, 6- CH_3); 1.64-1.72 (m, 1H); 1.99 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 3H, 10- CH_3); 2.00-2.06 (m, 2H); 2.18-2.33 (m, 3H); 2.69 (s, 3H, TAr-CH_3); 4.07 (t, $J_{9\text{-H},8\text{-H}} \approx J_{9\text{-H},8'\text{-H}} = 6.5$ Hz, 1H, 9-H); 5.15 (t, $J_{7\text{-H},8\text{-H}} \approx J_{7\text{-H},8'\text{-H}} = 6.5$ Hz, 1H, 7-H); 6.44 (s, 1H, 11-H); 6.91 (s, 1H, $\text{TAr-CH}_{\text{arom}}$); 9.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) vom Aldehyd: δ in ppm =

In 15 mL abs. CH_2Cl_2 werden 493 mg (0.588 mmol) der nach Beispiel V hergestellten Verbindung bei 0°C mit 250 μL 2,6-Lutidin (3 eq, 1.764 mmol) vorgelegt. Nun werden 203 μL (1.5 eq, 0.882 mmol) TBSTriflat langsam zugetropft.

Nach 3 h bei 0°C wird das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen anschließend über MgSO_4 getrocknet, über 5 cm Kieselgel filtriert und eingeeengt.

Chromatographische Reinigung über eine 25:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 560 mg (quant.) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

10

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) \approx 0.56

F IV (intensiv blau);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

15 -0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.017 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.047 (s, 6H, -SiCH₃); 0.053 (s, 3H, -SiCH₃); 0.08 (s, 3H, -SiCH₃); 0.871 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.876 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.875 (v, 3H, 8-CH₃); 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 1.01 (s, 3H, 4-CH₃); 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.21 (s, 3H, 4-CH₃); 1.24-1.28 (m, 2H); 1.30-1.40 (m, 4H); 1.64 (s, 3H, 12-CH₃); 1.90-1.97 (m, 2H, 11-H); 1.98 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.22 (m, 2H, 14-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.13 (qd, J = ? Hz, J = 6.5 Hz, 1H, 6-H); 3.56 (ddd, J = ? Hz, J = 7.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 1-H); 3.66 (td, J = 9.6 Hz, J = 9.0 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, 1-H); 3.75 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 7-H); 3.87 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 15-H); 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 3-H); 5.12 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 13-H); 6.44 (s, 1H, 17-H); 6.90 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

25

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

30 -5.3 (SiCH₃); -4.9 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); -4.0 (SiCH₃); -3.8 (SiCH₃); -3.7 (SiCH₃); 13.9 (16-CH₃); 15.4 (8-CH₃); 17.5 (6-CH₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃); 18.5 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-CH₃); 19.4 (4-CH₃); 23.5 (12-CH₃); 24.5 (4-CH₃); 24.9 (C-11); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.0 (SiC(CH₃)₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) pol. Produkt: δ in ppm =

5 -0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.05 (s, 3H, -SiCH₃); 0.10 (s, 3H, -SiCH₃); 0.87 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.88 (s, 18H, -SiC(CH₃)₃); 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 8-CH₃); 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.10 (s, 3H, 4-CH₃); 1.14 (s, 3H, 4-CH₃); 1.29-1.41 (m, 3H); 1.51 (m, 3H); 1.58 (m, 1H); 1.67 (s, 3H, 12-CH₃); 1.90-2.00 (m, 2H, 11-H); 1.99 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.18-2.30 (m, 2H, 14-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.22 (qd, J = 7.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 6-H); 3.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7-OH); 3.47 (s, 1H); 3.58-3.69 (m, 2H); 4.03 (dd, J = 7.0 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, 15-H); 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 3-H); 5.14 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 13-H); 6.45 (s, 1H, 17-H); 6.90 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) pol. Produkt: δ in ppm =

15 -5.3 (SiCH₃); -4.9 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); -4.0 (SiCH₃); -3.7 (SiCH₃); 10.8 (C-6); 13.9 (16-CH₃); 15.5 (8-CH₃); 18.4 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-CH₃); 19.6 (4-CH₃); 22.8 (4-CH₃); 23.6 (12-CH₃); 25.2 (C-11); 25.8 (SiC(CH₃)₃); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 32.3 (C-10); 32.9 (C-9); 35.4 (C-14); 35.5 (C-8); 37.8 (C-2); 41.4 (C-6); 54.3 (C-4); 60.2 (C-1); 72.7 + 75.1 (C-3 u. C-7); 79.0 (C-15); 114.9 (C-19); 118.7 (C-17); 121.7 (C-13); 136.6 (C-12); 142.5 (C-16); 153.2 (C-18); 164.3 (C-20); 221.8 (C-5).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

25 2956m; 2928m; 2856m; 1686w; 1619w; 1508w; 1472m; 1462m; 1407w; 1388m; 1361m; 1322w; 1255m; 1183m; 1104vs; 1032m; 977m; 939m; 836s; 775s; 738m.

Beispiel W:

30 (3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-(2-methylthiazol-4-yl)-1,3,7,15-tetrakis[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-heptadec-12,16-dien-5-on

-48-

4.03-4.10 (m, 2H, 3-H und 15-H); 5.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 13-H); 6.44 (s, 1H, 17-H); 6.90 (s, 1H, Tar-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

5 -4.9 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); -3.93 (SiCH₃); -3.91 (SiCH₃); -3.8 (SiCH₃); -3.6 (SiCH₃); 13.9 (16-CH₃); 14.2 (6-CH₃); 15.6 (8-CH₃); 17.6 (4-CH₃); 17.8 (4-CH₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃); 18.5 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (Tar-CH₃); 23.5 (12-CH₃); 24.9 (C-11); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 26.0 (SiC(CH₃)₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 30.9 (C-10); 32.5 (C-9); 35.4 (C-14); 38.4 (C-2); 38.8 (CH); 45.1 (C-6); 53.8 (C-4); 60.2 (C-1); 73.1 (C-3); 77.5 (C-7); 79.0 (C-15); 114.9 (C-19); 118.7 (C-17); 121.6 (C-13); 136.7 (C-12); 142.5 (C-16); 153.3 (C-18); 164.3 (C-20); 218.2 (C-5).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

15 3320br; 2956s; 2928s; 1856s; 1686w; 1472m; 1462m; 1407w; 1388m; 1361w; 1255s; 1183w; 1104vs; 1032m; 977m; 939s; 836vs; 775vs; 738s.

MS (FI, 7 kV, 3mA, 195°C): m/e =

20 840 ([M+H]); 839 ([M]); 781; 706; 649; 550; 283; 282 (100); 268; 189; 132; 115; 57.

Beispiel Y:

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-(2-methylthiazol-4-yl)-3,7,15-tris[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-heptadec-12,16-dien-5-onsäure

25 In 50 mL abs. CH₂Cl₂ und 1 mL abs. Pyridin werden 389 mg (0.4639 mmol) der nach Beispiel X hergestellten Verbindung mit 258 mg (1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan versetzt und 2 h nachgerührt. Nun wird mit 150 mL Ether verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 100 mL ges. NaHCO₃/ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1) gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch 30 zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄

26.1 (SiC(CH₃)₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 31.1 (CH₂); 32.6 (CH₂); 35.3 (C-14);
38.1 (C-2); 39.0 (CH); 45.0 (C-6); 53.7 (C-4); 61.0 (C-1); 74.1 (C-3); 77.5
(C-7); 79.0 (C-15); 114.9 (C-19); 118.7 (C-17); 121.6 (C-13); 136.8 (C-
12); 142.5 (C-16); 153.3 (C-18); 218.2 (C-5).

5

Beispiel X:

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-(2-methylthia-
zol-4-yl)-3,7,15-tris[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-heptadec-12,16-
dien-5-on-1-ol

10

In 20 mL MeOH/CH₂Cl₂ (1:1) werden 540 mg (≈0.567 mmol) der nach
Beispiel W hergestellten Verbindung bei 0°C mit 132 mg (1 eq, 0.567 mmol)
CSA langsam versetzt und 4 h nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit CH₂Cl₂ verdünnt und die Reaktion durch Zu-
gabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gequentscht. Anschließend werden die Phasen ge-
trennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die verei-
nigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert.

15

Flashchromatographie über eine 10:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte
412 mg (87%) der Titelverbindung, als farbloses Öl.

20

R_F-Wert (Hex/EE= 10:1) = 0.17

F III (intensiv blau);

R_F-Wert (Hex/EE= 5:1) = 0.32

F IV (intensiv blau);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

25

-0.01 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.06 (s, 9H, 3mal -SiCH₃);
0.10 (s, 3H, -SiCH₃); 0.86-0.92 (m, 30H, 3mal -SiC(CH₃)₃ und 8-CH₃);
1.048 (d, J= 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.051 (s, 3H, 4-CH₃); 1.09-1.20 (m, 2H);
1.21 (s, 3H, 4-CH₃); 1.26-1.50 (m, 5H); 1.65 (s, 3H, 12-CH₃); 1.90-2.05
(m, 2H, 11-H); 1.98 (d, ⁴J= 0.9 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.22 (mc, 2H, 14-H);
2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.12 (qd, J= 7.1 Hz, J= 6.7 Hz, 1H, 6-H); 3.63 (dd,
J= 6.0 Hz, J= 5.6 Hz, 2H, 1-H); 3.79 (dd, J= 7.1 Hz, J= 1.3 Hz, 1H, 7-H);

30

-50-

18.5 (SiC(CH₃)₃); 18.6 (4-CH₃); 18.7 (4-CH₃); 23.4; 23.5 (12-CH₃); 24.9 (C-11); 25.6; 25.8 (SiC(CH₃)₃); 26.1 (SiC(CH₃)₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 31.7 (C-10); 32.5 (C-9); 33.9 (C-9); 35.4 (C-14); 39.5 (C-8 ?); 39.9; 44.2 (C-6); 54.0 (C-4); 63.7; 73.1 (C-3); 76.7 (C-7); 79.2 (C-15); 114.4 (C-19); 118.1 (C-17); 121.7 (C-13); 137.1 (C-12); 143.7 (C-16); 152.7 (C-18); 165.3 (C-20); 174.0 (C-1); 218.2 (C-5).

MS (FI, 7 eV, 3mA, 195°C): m/e =

854 ([M+H]); 853 ([M]); 796; 795; 720; 684; 663; 649; 593; 541; 283; 282; 203; 168; 93; 57.

Beispiel Z:

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-3,7-bis[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-16-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadec-12,16-dien-5-onsäure

In 10 mL abs. THF werden 365 mg (0.44576 mmol) der nach Beispiel Y hergestellten Verbindung bei RT mit 2.23 mL (5 eq) einer 1M-TBAF-Lsg. (im THF) versetzt und 10 h nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit 100 mL Ether verdünnt und durch Zugabe von 70 mL ges. NH₄Cl-Lsg. gequenscht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

Flashchromatographie über eine 6:5:1-4:3:1-2:1:1-MC/Hex/EE-Gradientenkieselgel-säule erbrachte 180 mg der Titelverbindung, als farbloses, zähes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.04 (s, 3H, -SiCH₃); 0.055 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07 (s, 3H, -SiCH₃); 0.10 (s, 3H, -SiCH₃); 0.865 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.90 (d (hv), J= 7.0 Hz, 3H, 8-CH₃); 1.05 (d, J= 6.5 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.10 (s, 3H, 4-CH₃); 1.19 (s, 3H, 4-CH₃); 1.34-1.50 (m, 2H); 1.48-1.56 (mc, 3H); 1.70

-49-

getrocknet, über 1 cm Kieselgel filtriert, eingeeengt und getrocknet. Der Rohaldehyd wird ohne Reinigung roh, nach Trocknung im Ölpumpenvakuum gleich weiter umgesetzt.

Der Rohaldehyd wird in 10.3 mL tert.-Butanol und 10.3 mL 2,3-Dimethylbut-2-en bei RT mit einer Lsg. von 211 mg (5 eq) NaClO_2 und 211 mg NaH_2PO_4 in 2.11 mL Wasser versetzt und 40 min nachgerührt. Zu Aufarbeitung wird mit 150 mL (2:1) CH_2Cl_2 /Wasser verdünnt, mit 2 Tropfen TFA leicht angesäuert, die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, über 1 cm Kieselgel filtriert und eingeeengt. Flashchromatographie über eine 10:1-5:1-3:1-Hex/EE-Gradientenkieselgelsäule erbrachte 380 mg (96.1%) der Titelverbindung, als sehr zähes, farbloses Öl.

R_f-Wert (Hex/EE= 5:1) vom Aldehyd \approx 0.56 F III oder F IV (intensiv blau);

R_f-Wert (Hex/EE= 5:1) Titelverbindung \approx 0.30 F III oder F IV (intensiv violett-blau);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.02 (s, 3H, -SiCH₃); 0.03 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07 (s, 3H, -SiCH₃); 0.08 (s, 3H, -SiCH₃); 0.12 (s, 3H, -SiCH₃); 0.88 (s, 18H, -SiC(CH₃)₃); 0.885 (v, 3H, 8-CH₃); 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.15 (s, 6H, 4-CH₃); 1.35-1.50 (m, 5H); 1.67 (s, 3H, 12-CH₃); 1.86-1.94 (m, 2H, 11-H); 1.94 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.12-2.22 (m, 2 od. 3H); 2.33 (dd, J = 16.6 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, 2-H); 2.43 (dd, J = 16.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, 2-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.13 (qd, J = 7.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, 6-H); 3.74 (dd, J = 5.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 7-H); 4.12 (m, 1H, 15-H); 4.40 (dd, J = 7.0 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, 3-H); 5.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 13-H); 6.63 (s, 1H, 17-H); 6.92 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.0 (SiCH₃); -4.7 (SiCH₃); -4.5 (SiCH₃); -4.1 (SiCH₃); -4.0 (SiCH₃); -3.9 (SiCH₃); 14.0 (16-CH₃); 15.8 (8-CH₃); 16.4 (6-CH₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃);

bas. Alox B filtriert und über CaH_2 destilliert] vorgelegt. Die Lösung wird auf Rückflußtemperatur erwärmt und anschließend eine Lösung von 125 mg (0.169 mmol) der nach Beispiel Z hergestellten Verbindung in 8 mL abs. CHCl_3 , per Injektionsapparatur über einen Zeitraum von 17 h tropfenweise zugegeben und
5 30 min nach der letzten Zugabe nachgerührt.

Die Reaktionslösung wird abkühlen gelassen und durch Zugabe von 100 mL ges. NH_4Cl -Lsg. gequenscht und 30 min kräftig nachgerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, über 0.5 cm Kieselgel fil-
10 triert und eingeeengt.

Chromatographie über eine 25:1-Hex/EE-Gradientenkieselgelsäule erbrachte 84 mg (69%) der Titelverbindung, als fahl gelbliches Öl.

R_f -Wert (Hex/EE= 10:1) \approx 0.37 F III u. F IV (violettblau);

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-0.12 (s, 3H, -SiCH₃); 0.07 (s, 3H, -SiCH₃); 0.095 (s, 3H, -SiCH₃); 0.10 (s, 3H, -SiCH₃); 0.83 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.93 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃); 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 8-CH₃); 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.13 (s, 3H, 4-CH₃); 1.18 (s, 3H, 4-CH₃); 1.47-1.61 (m, 3H); 1.66 (s, 3H, 12-CH₃); 1.66-1.77 (m, 2 H); 2.02-2.08 (m, 1H od. 2H); 2.09 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.41-2.49 (m, 1H); 2.62-2.71 (m, 2H); 2.69 (s, 3H, TAr-CH₃); 2.79 (dd, J = 16.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 2-H); 3.01 (qd, J = 7.0 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, 6-H); 3.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7-H); 4.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 3-H); 4.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 15-H); 5.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 13-H); 6.55 (s, 1H, 17-H); 6.95 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).
20
25

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

-5.6 (SiCH₃); -3.70 (SiCH₃); -3.69 (SiCH₃); -3.3 (SiCH₃); 15.3 + 17.8 (C-16 u. C-6); 18.6 (SiC(CH₃)₃); 18.7 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (TAr-CH₃); 23.1 (4-CH₃'s); 24.3; 24.5; 25.7; 26.2 (SiC(CH₃)₃); 26.4 (SiC(CH₃)₃); 27.4; 29.7;
30

-51-

(s, 3H, 12-CH₃); 1.92-2.01 (m, 1H, 14-H); 2.01 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.04-2.14 (m, 1H, 14-H); 2.26 (dd, J = 16.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H); 2.33 (mc, 2H, 11-H); 2.435 (dd, J = 16.6 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, 2-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.14 (qd, J = 7.0 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, 6-H); 3.76 (dd, J = 7.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 7-H); 4.14 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 15-H); 4.40 (dd, J = 6.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, 3-H); 5.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 13-H); 6.63 (s, 1H, 17-H); 6.94 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

-4.7 (SiCH₃); -4.1 (SiCH₃); -3.9 (SiCH₃); -3.8 (SiCH₃); 13.8 (16-CH₃); 14.6 (8-CH₃); 16.0 (6-CH₃); 17.1; 18.2 (SiC(CH₃)₃); 18.5 (SiC(CH₃)₃); 18.9 (TAr-CH₃); 19.9 (4-CH₃); 23.1 (4-CH₃); 23.6 (12-CH₃); 26.1 (SiC(CH₃)₃); 26.2 (SiC(CH₃)₃); 26.3 (CH₂); 26.4 (CH₂); 31.3 (CH₂); 32.5 (CH₂); 34.2 (CH₂); 39.2 (CH); 40.9 (CH₂); 44.8 (CH); 51.9; 53.8 (C-4); 74.2 (C-3); 77.3 (C-7); 77.4 (C-15); 115.1 (C-19); 118.7 (C-17); 120.3 (C-13); 139.4 (C-12); 142.2 (C-16); 152.7 (C-18); 165.0 (C-20); 174.9 (C-1); 217.9 (C-5).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3357br; 2958s; 2932s; 2856m; 1696m; 1508w; 1472m; 1387m; 1293m; 1255m; 1186m; 1106vs; 988s; 952m; 875s; 837vs; 815m; 776vs; 737s.

MS (FI, 7 eV, 3mA, 190°C): m/e =

739 ([M+H]); 738 ([M]); 722; 721; 720; 682; 662; 606; 427; 329; 295; 203; 129; 57.

Beispiel AA:

Silyliertes Epothilon D

In einem 250 mL Dreihalsrundkolben mit Argonanschluss, Druckausgleich und Intensivkühler werden 65 mg (0.338 mmol, 2 eq) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid·HCl (EDCI), 54 mg (0.507 mmol, 3 eq) DMAP und 54 mg (0.338 mmol, 2 eq) DMAP·HCl in 100 mL ethanolfreiem abs. CHCl₃ [über

-54-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 8-CH₃); 1.06 (s, 3H, 4-CH₃); 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.24-1.31 (m, 4H); 1.33 (s, 3H, 4-CH₃); 1.65 (s, 3H, 12-CH₃); 1.68-1.78 (m, 1 od. 2 H, ?); 1.83-1.89 (m, 1H); 2.06 (d, ⁴*J* = 1.0 Hz, 3H, 16-CH₃); 2.22 (ddd, *J* = 15.6 Hz, *J*_{11-Ha,10-Ha} = 3.5 Hz, *J*_{11-Ha,10-Hb} = 2.0 Hz, 1H, 11-Ha); 2.28 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J*_{2-Ha,3-H} = 3.0 Hz, 1H, 2-Ha); 2.29-2.35 (m, 1H); 2.45 (dd, *J*_{2-Hb,3-H} = 14.6 Hz, *J*_{2-Hb,3-H} = 11.0 Hz, 1H, 2-Hb); 2.63 (dt, *J* = 15.1 Hz, *J*_{14-Ha,15 u. 13-H} = 10.0 Hz, 1H, 14-Ha); 2.68 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.02 (br, 1H, OH); 3.15 (qd, *J*_{6-H,6-CH₃} = 6.9 Hz, *J*_{6-H,7-H} = 2.5 Hz, 1H, 6-H); 3.45 (br, 1H, OH); 3.71 (dd, *J*_{7-H,8-H} = 4.0 Hz, *J*_{7-H,6-H} = 2.5 Hz, 1H, 7-H); 4.28 (dd, *J*_{3-H,2-Hb} = 11.0 Hz, *J*_{3-H,2-Ha} = 2.5 Hz, 1H, 3-H); 5.13 (dd, *J*_{13-H,14-Ha} = 10.0 Hz, *J*_{13-H,14-Hb} = 5.0 Hz, 1H, 13-H); 5.21 (dd, *J*_{15-H,14-Ha} = 10.0 Hz, *J*_{15-H,14-Hb} = 1.5 Hz, 1H, 15-H); 6.57 (s, 1H, 17-H); 6.94 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

15

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

13.4 (16-CH₃); 15.7 (6-CH₃); 18.0 (8-CH₃); 19.0 (TAr-CH₃); 22.9 (4-CH₃'s); 25.4 (C-11); 31.6 + 31.7 (C-9 u. C-10); 32.5 (C-14); 38.4 (C-8); 39.6 (C-2); 41.7 (C-6); 53.5 (C-4); 72.3 (C-3); 74.1 (C-7); 78.9 (C-15); 115.6 (C-19); 119.2 (C-17); 120.9 (C-13); 138.4 (C-12); 139.2 (C-16); 152.0 (C-18); 165.0 (C-20); 170.4 (C-1); 220.7 (C-5).

20

C₃₉H₆₉NO₅SSi₂:(M = 720.21 g·mol⁻¹)

25

Beispiel AC:

Epothilon B

In 3.5 mL abs. CHCl₃ (über Alox B gesäult und von CaH₂ destilliert) werden 43 mg (87.4 μmol) der nach Beispiel AB hergestellten Verbindung bei –18°C mit 32.5 mg (≈1.5 eq, 131.1 μmol, ca. 70%ig) mCPBA versetzt und 5 h, bei konstant gehaltener Temperatur, gerührt.

30

31.4; 31.9; 32.5; 39.2 (C-2); 53.4 (C-4); 76.3 (C-3 u./od. C-7); 79.9 (C-15);
 115.9 (C-19); 119.2 (C-17); 119.4 (C-13); 138.8 (C-12); 140.6 (C-16);
 152.5 (C-18); 164.5 (C-20); 171.2 (C-1); 215.1 (C-5).

5 **C₃₉H₆₉NO₅SSi₂:**
 (M= 720.21 g·mol⁻¹)

Beispiel AB:

10 **Epothilon D**

In 5 mL abs. THF werden 75 mg (0.104 mmol) der nach Beispiel AA her-
 gestellten Verbindung bei 0°C mit 1.5 mL abs. Pyridin vorgelegt. Nun werden
 1.5 mL HF-Pyridin tropfenweise zugegeben und langsam auf RT erwärmen ge-
 lassen. Nach 18 h (fast nur Edukt) werden weitere 1.5 mL HF-Pyridin tropfen-
 15 weise, wieder bei 0°C, nachgegeben und 18 h nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird bei 0°C tropfenweise mit ges. NaHCO₃-Lsg. ver-
 setzt, anschließend mit Diethylether und ges. NaHCO₃-Lsg. verdünnt. Anschlie-
 ßend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Diethylether
 extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und ein-
 20 geengt.

Chromatographie über eine 3:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 44 mg
 (69.8%) (monodesilyliertes Produkt) und 10 mg (19.6%) der Titelverbindung
 (Epothilon D). Das monodesilylierte Produkt wird nochmals obigen Bedingungen
 unterworfen. Nach Chromatographie über eine 3:1-Hex/EE-Kieselgelsäule wur-
 25 den nochmals 39 mg (76.3%) der Titelverbindung erhalten, insgesamt also 49
 mg (95.8%) Epothilon D.

	R_F-Wert (Hex/EE= 1:1) monosilyliert ≈ 0.67	F IV (blau);
	R_F-Wert (Hex/EE= 3:1) monosilyliert ≈ 0.19	F IV (blau);
30	R_F-Wert (Hex/EE= 1:1) Titelverbindung ≈ 0.52	F IV (blau);
	R_F-Wert (Hex/EE= 3:1) Titelverbindung ≈ 0.11	F IV (blau);

Präparative Methoden:

Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals
5 im Vakuum (ca. 0.01 mbar) ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidsäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) vorgetrocknet und über Calciumhydrid absolutiert. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidsäule über eine 8:1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem
15 Aluminiumoxid beschickte Säule zur filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

20

Chromatographische Verfahren:

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/
25 Eisessig/Schwefelsäure (1:100:1) als Standard-Tauchreagenz.

Die präparative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04-0,063 mm, 230-400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.
30

Zur Aufarbeitung wird mit 14 mL CH₂Cl₂ verdünnt und durch Zugabe von 15 mL ges. NaHCO₃-Lsg. die Reaktion gequentscht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

Chromatographische Vorreinigung über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 36 mg (81.1%) der Titelverbindung, als 4:1-Gemisch von Epothilon B und seinem α -Epoxidisomer. Eine HPLC-Trennung einer kleinen Menge wurde über 20% iPrOH in Hexan durchgeführt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 8-CH₃); 1.07 (s, 3H, 4-CH₃); 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.27 (s, 3H, 4-CH₃); 1.36 (s, 3H, 12-CH₃); 1.35-1.45 (m, 3H); 1.46-1.54 (m, 2H); 1.65-1.77 (m, 3H); 1.91 (dd, J = 15.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, 14-H); 2.08 (s, 3H, 16-CH₃); 2.06-2.13 (m (v), 1H, 14-H); 2.35 (dd, J = 13.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 2-H); 2.53 (dd, J = 14.1 Hz, J = 10.0 Hz, 1H, 2-H); 2.65 (br, 1H, OH); 2.69 (s, 3H, TAr-CH₃); 2.80 (dd, J = 7.5 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, 13-H); 3.29 (qd, J = 7.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, 6-H); 3.71 (t, J = 4.0 Hz, 1H, 7-H); 4.22 (br, 2H, 3-H u. OH); 5.41 (dd, J = 8.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, 15-H); 6.58 (s, 1H, 17-H); 6.96 (s, 1H, TAr-CH_{arom}).

Färbereagenz VI (F VI): Eine 0.5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

5

Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik:

NMR-Spektroskopie

10

Die ^1H -NMR-Spektren werden mit einem DRX 250 DRX 400 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösungsmitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplett), mc (zentriertes Multiplett), br (breit), hv (halbverdecktes Signal) und v (verdecktes Signal).

Die ^{13}C -NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit CDCl_3 -Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

IR-Spektroskopie

30

Die Infrarot-Spektren werden mit Geräten der Firma Perkin-Elmer (Modell 257 bzw. 580 B) und Nicolet (FTIR-Interferometer System 55XC) aufgenommen. Die Öle werden als Filme zwischen Kaliumbromidscheiben

Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4-250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präperative HPLC eine Säule (16-250 mm, 32-250 mm bzw. 64-300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

Färbereagenzien

10

Färbereagenz I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

15

Färbereagenz II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdätophosphorsäure stellt ein weiteres Tauchreagenz zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagenz I zeigt das Molydat-Färbereagenz, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

20

Färbereagenz III (F III): 1 ml Anisaldehyd in 100 ml Ethanol und 2 ml konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagenz dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

25

Färbereagenz IV (F IV): 1 g Vanillin in 100 Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure ist ähnlich, wie das Anisaldehyd-Reagenz ein sehr empfindliches Färbereagenz dar mit breitem Farbspektrum.

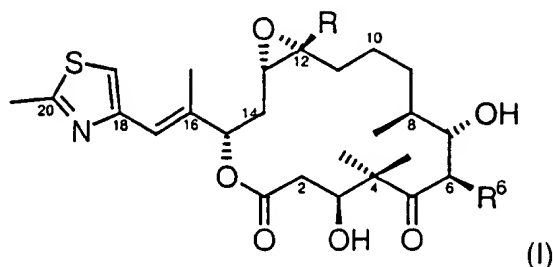
30

Färbereagenz V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 ml Ethanol, 8 ml Wasser und 5 ml konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagenz dar.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Epothilon B und Derivaten der allgemeinen Formel

5

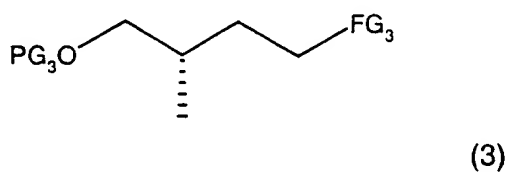


worin

- 10 R eine Methylgruppe und
 R^6 eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoff-
 atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phe-
 nyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe be-
 deuten,

15

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



worin

- 20 PG_3 eine Hydroxyschutzgruppe und
 FG_3 eine Phenylsulfonylgruppe
 bedeuten,

vermessen. Die Angaben der Banden erfolgt nach fallender Wellenzahl (cm^{-1}). Zur Charakterisierung werden folgende Bezeichnungen gewählt: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak).

5

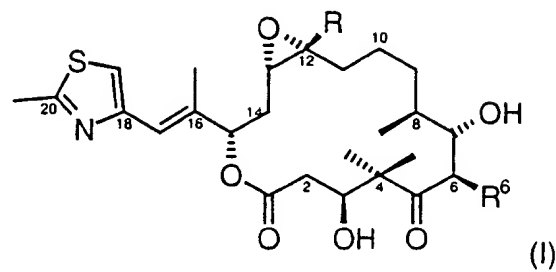
Abkürzungen:

abs.: absolut, **Ar:** Aryl/Aromat, **ber.:** berechnet, **Brine:** kalt gesättigte Kochsalzlösung, **nBuLi:** nButyllithium, **c:** Konzentration, **COSY:** korrelierte Spektroskopie (correlated spectroscopy), **CSA:** Camphersulfonsäure, **DC:** Dünnschichtchromatographie, **DCM:** Dichlormethan, **DDQ:** Dichloro-dicyano-quinon, **d.e.:** diastereomeric excess, **DIBAL:** Diisobutyl-aluminiumhydrid, **DIPA:** Diisopropylamin, **DMAP:** Dimethylaminopyridin, **DMF:** N,N'-Dimethylformamid, **DMS:** Dimethylsulfid, **DMSO:** Dimethylsulfoxid, **ds:** Diastereoselektion, **EA:** 15 Elementar-analyse, **e.e.:** enantiomeric excess, **EE:** Essigsäureethylester, **EI:** Elektronenstoßionisation, **eq:** Äquivalent(e), **eV:** Elektronenvolt, **FG:** functional group, **FI:** Feldionisation, **gef.:** gefunden, **ges.:** gesättigt(e), **h:** Stunde(n), **Hex:** n-Hexan, **HMDS:** Hexamethyldisilazid, **HPLC:** Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high pressure liquid chromatographie, 20 **Hünig Base:** N-Ethyl-diisopropylamin, **HRMS:** High Resolution Massenspektrometrie, **HV:** Hochvakuum, **iPrOH:** 2-Propanol, **IR:** Infrarotspektrometrie/Infrarotspektrum, **J:** Kopplungskonstante, **LDA:** Lithiumdiisopropylamin, **Lsg.:** Lösung, **Lsm.:** Lösemittel, **MC:** Methylenchlorid, **Me:** Methyl, **MeLi:** Methyllithium, **min:** Minute(n), **MS:** Massenspektrometrie/Massenspektren, **NMR:** Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonanz), **NOE:** Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect), **PCC:** 25 Pyridiniumchlorochromat, **PG:** Schutzgruppe (protection group), **Ph:** Phenyl, **ppm:** parts per million, **Rkt.:** Reaktion, **rt:** Retentionszeit, **RT:** Raumtemperatur (20-30 °C), **Std.:** Stunde(n), **TBAF:** Tetra-n-Butylammoniumfluorid, **TBDPS:** 30 tert.-Butyldiphenyl-silyl-, **TBDPSCI:** tert.-Butyldiphenyl-silylchlorid, **TBS:** tert.-Butyldimethyl-silyl-, **TBSCl:** tert.-Butyldimethyl-silylchlorid, **TBSTriflat:** tert.-Butyldimethyl-silyl-triflat, **TEA:** Triethylamin, **tert./t:** tertiär, **TFA:** Trifluoethansäure,

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Epothilon B und Derivaten der allgemeinen Formel

5

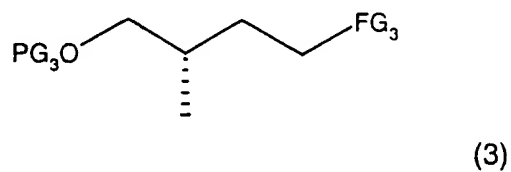


worin

- 10 R eine Methylgruppe und
 R⁶ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoff-
 atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phe-
 nyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe be-
 deuten,

15

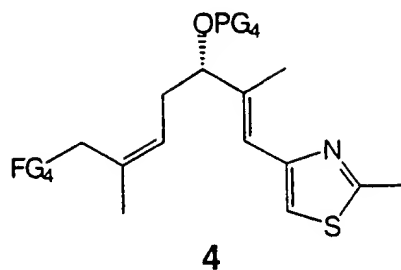
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



worin

- 20 PG₃ eine Hydroxyschutzgruppe und
 FG₃ eine Phenylsulfonylgruppe
 bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 4

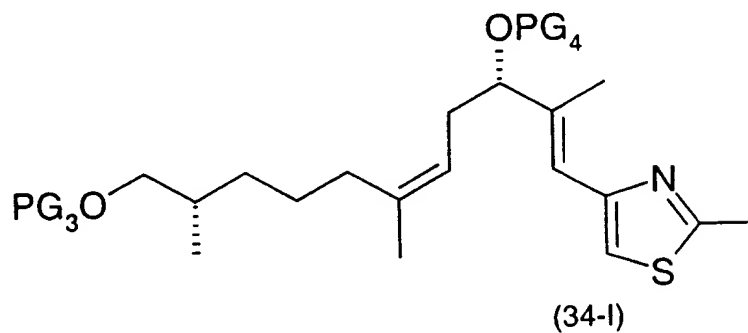


worin

FG₄ ein Iodatom oder eine andere Fluchtgruppe und

5 PG₄ eine Hydroxyschutzgruppe
bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 34-I



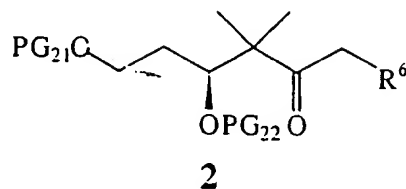
10

worin

PG₃ und PG₄ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,
umgesetzt,

-62-

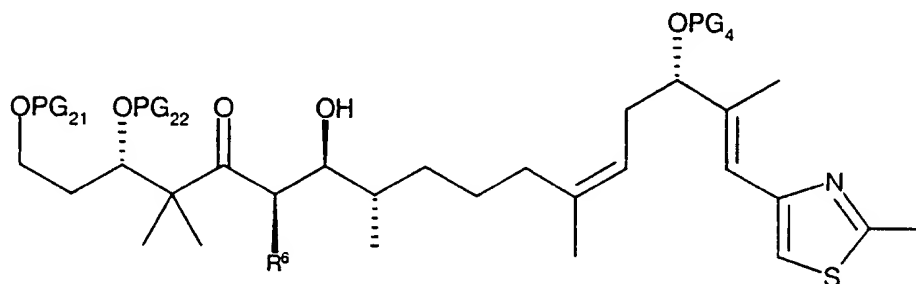
die Verbindung der allgemeinen Formel 34-I mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 2



worin

- 5 PG₂₁ und PG₂₂ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe
und
R⁶ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phe-
nyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe
10 bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 234

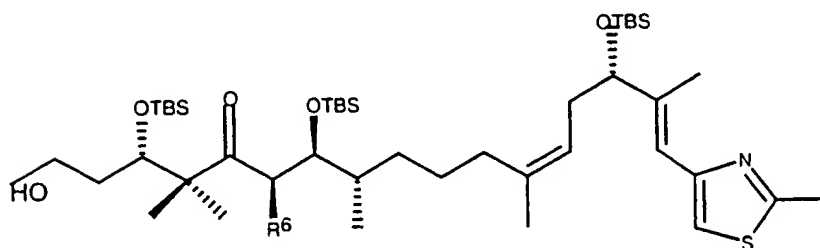
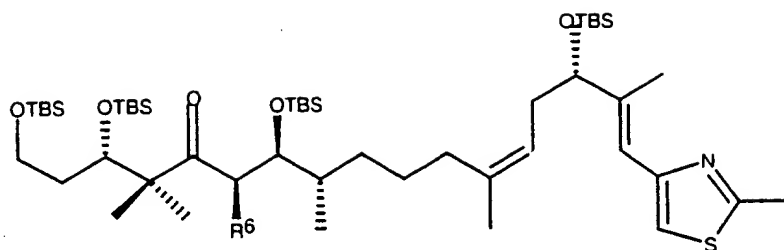


(234)

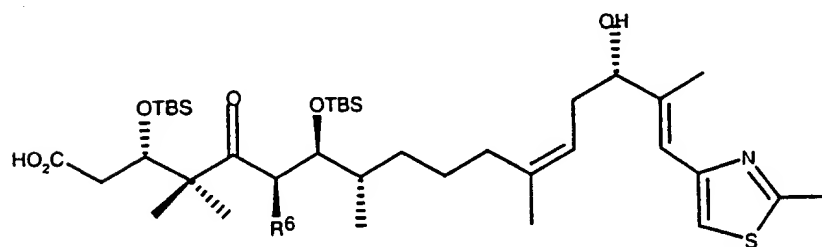
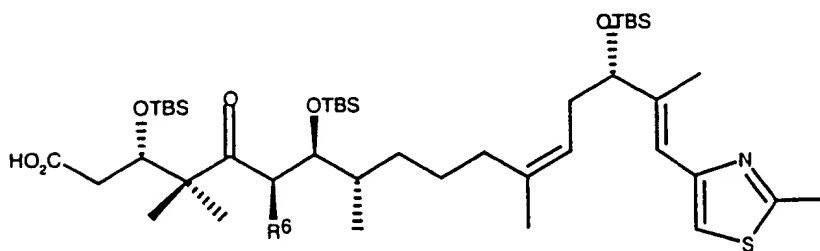
worin

PG₂₁, PG₂₂, PG₄ und R⁶ die bereits angegebenen Bedeutungen haben,

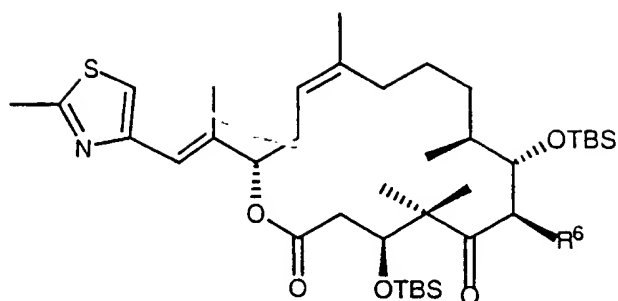
20 und diese Verbindung der allgemeinen Formel 234 über die Stufen



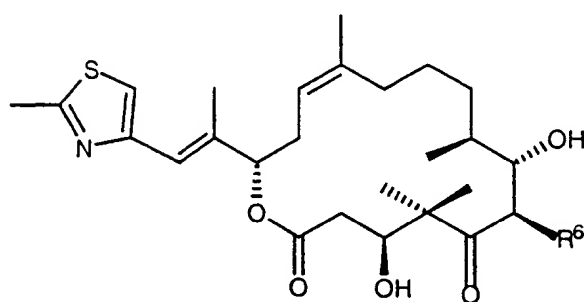
5



-64-

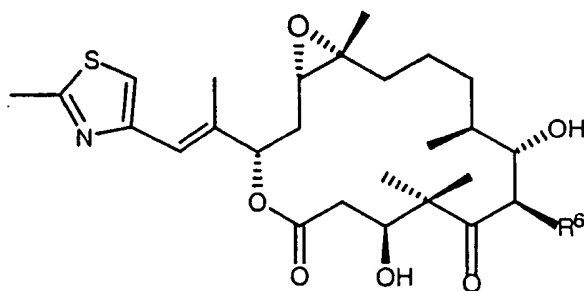


zum Epothilon D oder einem Derivat von Epothilon D umgesetzt



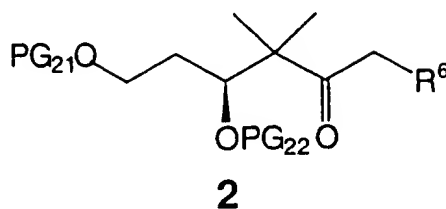
5

und dieses dann gegebenenfalls durch Epoxidierung in Epothilon B ($R = \text{CH}_3$) oder ein Derivat von Epothilon B überführt wird.



10

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 gemäß Anspruch 1

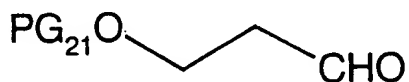


5 worin

PG₂₁ und PG₂₂ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe und

R⁶ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel 2-I



15

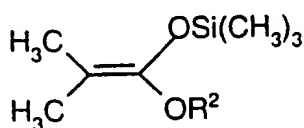
(2-I)

worin

PG₂₁ eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

20

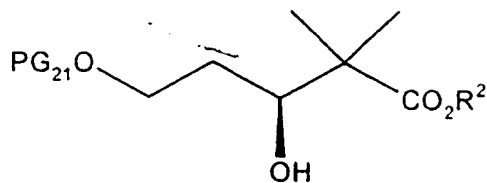
unter chiraler Katalyse mit einem Silylketenacetal der allgemeinen Formel



(R² = Methyl, Ethyl, etc.)

-66-

unter Vermittlung durch N-Tosylvalin/Diboran
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 2-II



5

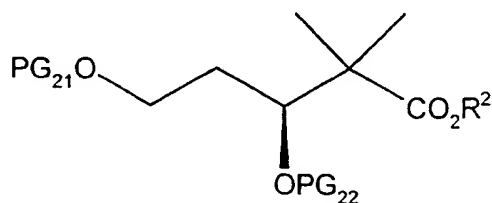
(2-II)

worin

PG₂₁ und R₂ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,
umgesetzt,

10

anschließend die 3-Hydroxygruppe unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2-III



15

(2-III)

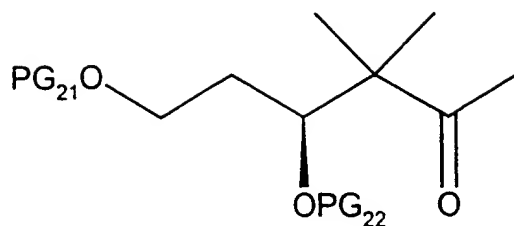
worin

PG₂₁ und PG₂₂ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe
bedeuten und R² die vorstehend angegebene Bedeutung hat,
geschützt,

20

dann an die Carbonylgruppe der Verbindung 2-III eine Methylgruppe unter
Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2-IV

-67-



(2-IV)

5

worin

PG₂₁ und PG₂₂ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten, addiert,

10

und anschließend mit einem Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Methylaryl- oder Methylheteroarylhalogenid der allgemeinen Formel 2-X

R⁶Hal

(2-X)

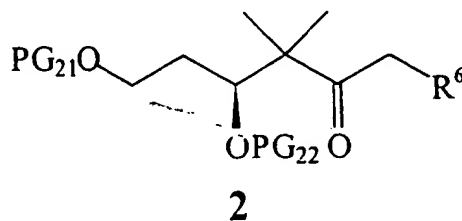
15

worin

R⁶ die bereits angegebene Bedeutung hat und Hal für ein Halogenatom Fluor, Chlor oder Brom steht,

20

in eine Verbindung der allgemeinen Formel 2



worin

PG₂₁, PG₂₂ und R⁶ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

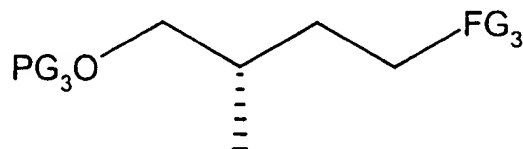
überführt

5

oder die Verbindung 2-III zum Alkohol reduziert, dieser selektiv zum Aldehyd oxidiert, an diesen mit einem Metallorganyl ein Rest der Formel –CH₂-R⁶ addiert und der entstandene Alkohol zum Keton der allgemeinen Formel 2 oxidiert wird.

10

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 gemäß Anspruch 1



15

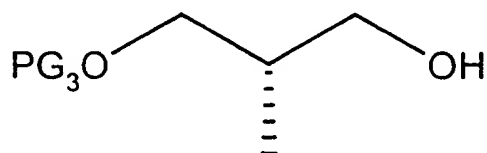
(3)

worin

PG₃ eine Hydroxyschutzgruppe und

- 20 FG₃ eine Phenylsulfonylgruppe bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß die freie Hydroxylgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel 3-I



25

(3-I)

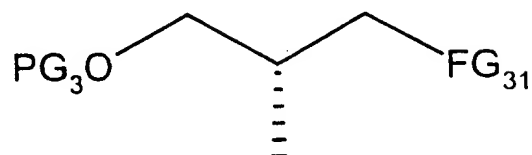
worin

PG₃ eine Hydroxyschutzgruppe

bedeutet,

5

in eine bessere Abgangsgruppe FG₃₁ (Verbindung 3-II)

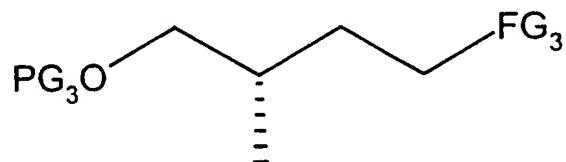


(3-II)

10

überführt

und danach unter Verdrängung von FG₃₁ die Gruppe -CH₂-SO₂-Phenyl (FG₃
= -SO₂-Phenyl) unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel 3

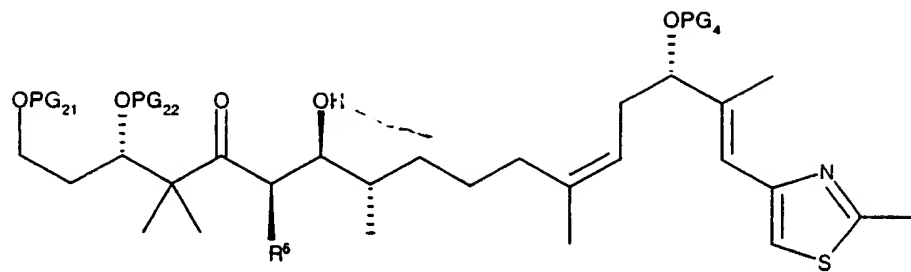


15

(2)

addiert wird.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel 234



(234)

5 worin

PG₂₁, PG₂₂ und PG₄ unabhängig voneinander jeweils eine Hydroxyschutzgruppe und

R⁶ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, Heteroaryl-, Benzyl- oder Methylheteroarylgruppe bedeuten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. national Application No

PCT/EP 99/07746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D493/04 C07D277/24 C07F7/18 //(C07D493/04,313:00, 303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 25929 A (NOVARTIS AG) 18 June 1998 (1998-06-18) page 102, compound 136-141, figure 19 claims	1-4
X	CLAUS E ET AL: "Synthesis of the C1-C9 Segment of Epothilons" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 38, no. 8, 24 February 1997 (1997-02-24), pages 1359-1362, XP004053058 ISSN: 0040-4039 the whole document	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

21/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. national Application No

PCT/EP 99/07746

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K C NICOLAOU ET AL: "Total syntheses of Epothilones A and B via a macrolactonization-based strategy" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, vol. 119, no. 34, 1997, pages 7974-7991-7991, XP002110540 ISSN: 0002-7863 page 7980, Scheme 10, page 7989-7991 ---	1,2
A	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG GMBH) 27 May 1993 (1993-05-27) claims ---	1-4
A	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 29 May 1997 (1997-05-29) claims ---	1-4
X,P	MULZER J ET AL: "Easy Access to the Epothilone Family - Synthesis of Epothilone B" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 47, 19 November 1998 (1998-11-19), pages 8633-8636, XP004140600 ISSN: 0040-4039 the whole document -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07746

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A EP 0944634 A	03-07-1998 29-09-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993
WO 9719086 A	29-05-1997	DE 19542986 A DE 19639456 A EP 0873341 A EP 0903348 A	22-05-1997 26-03-1998 28-10-1998 24-03-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07746

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D493/04 C07D277/24 C07F7/18 //(C07D493/04,313:00,303:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D C07F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 25929 A (NOVARTIS AG) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Seite 102, Verbindungen 136-141, Figure 19 Ansprüche	1-4
X	CLAU E ET AL: "Synthesis of the C1-C9 Segment of Epothilons" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 38, Nr. 8, 24. Februar 1997 (1997-02-24), Seiten 1359-1362, XP004053058 ISSN: 0040-4039 das ganze Dokument	1,2
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> -/- -/- </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. Februar 2000		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 21/02/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Henry, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	K C NICOLAOU ET AL: "Total syntheses of Epothilones A and B via a macrolactonization-based strategy" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, Bd. 119, Nr. 34, 1997, Seiten 7974-7991-7991, XP002110540 ISSN: 0002-7863 Seite 7980, Scheme 10, Seite 7989-7991 ---	1,2
A	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG GMBH) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Ansprüche ---	1-4
A	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 29. Mai 1997 (1997-05-29) Ansprüche ---	1-4
X, P	MULZER J ET AL: "Easy Access to the Epothilone Family - Synthesis of Epothilone B" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 47, 19. November 1998 (1998-11-19), Seiten 8633-8636, XP004140600 ISSN: 0040-4039 das ganze Dokument -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07746

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A EP 0944634 A	03-07-1998 29-09-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993
WO 9719086 A	29-05-1997	DE 19542986 A DE 19639456 A EP 0873341 A EP 0903348 A	22-05-1997 26-03-1998 28-10-1998 24-03-1999

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/22381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER: IPC (6):

A61K 31/34, 31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/585, 31/70; C07H 17/02, 17/04; C07D 209/08, 211/82, 213/28, 233/54, 233/56, 233/64, 263/32, 277/24, 303/14, 307/36, 317/18, 317/26, 405/06, 405/14, 409/06, 409/14, 413/06, 413/14, 417/06, 417/14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER: US CL :

514/32, 175, 336, 365, 374, 399, 419, 461, 467, 475; 536/7.1, 7.4; 546/249, 268.1, 283.7, 341, 342; 548/203, 204, 235, 236, 335.1, 341.1, 341.5, 469, 494, 517, 562; 549/266, 430, 448, 497, 498, 499, 501

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/32, 175, 336, 365, 374, 399, 419, 461, 467, 475; 536/7.1, 7.4; 546/249, 268.1, 283.7, 341, 342; 548/203, 204, 235, 236, 335.1, 341.1, 341.5, 469, 494, 517, 562; 549/266, 430, 448, 497, 498, 499, 501

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/22381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MENG et al. Studies toward a Synthesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships. J.Org.Chem. 15 November 1996, Vol.61, No.23, pages 7998-8001, especially pages 7998-7999.	18-29, 34-44

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet)(July 1992)*